

Produkt leczniczy Opdivo<sup>®</sup>  
(niwolumab) w skojarzeniu  
z kabozantynibem  
w pierwszej linii leczenia  
zaawansowanego lub przerzutowego  
raka nerkowokomórkowego  
o pośrednim i niekorzystnym  
rokowaniu – analiza problemu  
decyzyjnego

Instytut Arcana a Certara Company  
ul. Kuklińskiego 17  
30-720 Kraków  
tel./fax +48 12 26 36 038  
www.inar.pl

Kraków, październik 2023

© *Copyright by* Instytut Arcana Sp. z o.o.

## SPIS TREŚCI

Spis treści.....	2
Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy.....	4
Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Cel i metodyka.....	9
2. Problem zdrowotny.....	10
2.1. Wnioskowane wskazania.....	10
2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego.....	10
2.3. Etiopatogeneza.....	12
2.4. Rozpoznanie choroby.....	15
2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby, powikłania i rokowanie.....	19
2.5.1. Czynniki rokownicze.....	21
2.5.1.1. Uogólniony rak nerkowokomórkowy.....	22
2.5.1.2. Podejście do ocena rokowania.....	23
2.5.1.3. Czynniki rokownicze.....	24
2.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych.....	24
2.6.1. Dane światowe.....	25
2.6.2. Dane polskie.....	27
2.6.3. Wielkość populacji docelowej.....	29
2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne, jakość życia i niezaspokojone potrzeby.....	29
2.8. Aktualne postępowanie medyczne.....	33
2.8.1. Rak nerkowokomórkowy (RCC).....	34
2.8.1.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2022).....	34
2.8.1.2. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019 (PTU).....	35
2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej.....	36
2.8.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej.....	39
3. Interwencja.....	41
3.1. Informacje o interwencji ocenianej [21].....	41
3.2. Mechanizm działania.....	42
3.3. Pozostałe wskazania do stosowania (na podstawie ChPL).....	42
3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu.....	44

3.5. Środki ostrożności specyficzne dla choroby.....	45
3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności.....	45
3.7. Przeciwwskazania.....	47
3.8. Wpływ na płodność, ciążę oraz laktację.....	47
3.9. Działania niepożądane.....	48
3.10. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.....	49
3.11. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji.....	49
4. Interwencje opcjonalne.....	51
4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp.....	51
4.1.1. Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych.....	51
4.1.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (program lekowy oraz katalog chemioterapii).....	52
4.1.3. Opinia ekspertów klinicznych/analiza udziałów w rynku.....	53
4.1.4. Podsumowanie wyboru komparatora.....	54
4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych.....	55
4.2.1. Opdivo® (niwolumab), [NIVO].....	55
4.2.2. Yervoy® (ipilimumab), [IPI].....	55
4.2.3. CABOMETYX® ((S)-jabłczan kabozantynibu), [CABO].....	58
5. Wyniki zdrowotne.....	60
5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST.....	61
5.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii.....	62
6. Typ badania.....	64
7. Podsumowanie – schemat PICO(S).....	65
8. Zakres i kierunki analizy oceny technologii medycznej.....	67
8.1. Analiza kliniczna.....	67
8.2. Analiza ekonomiczna.....	67
8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia.....	68
9. Załączniki.....	69
9.1. Opis proponowanego programu lekowego.....	69
9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce.....	88
10. Piśmiennictwo.....	89
11. Spis tabel.....	93
12. Spis wykresów.....	94

Lista osób zaangażowanych w opracowanie analizy

ZLECENIODAWCA	Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.	Aleja Armii Ludowej 26, 01-001 Warszawa, Polska
WYKONAWCA	Instytut Arcana a Certara Company	ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków tel./fax: +48 12 263 60 38 www.inar.pl
DATA ZAKOŃCZENIA ANALIZY	Październik 2023 r.	

AUTORZY – Instytut Arcana

[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Opis problemu zdrowotnego</li><li>Przegląd badań epidemiologicznych</li><li>Wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji</li><li>Charakterystyka interwencji i komparatorów</li><li>Opracowanie dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Koncepcja analizy</li><li>Charakterystyka interwencji i komparatorów</li><li>Opracowanie schematu PICO(S)</li><li>Wyszukiwanie oraz opis wytycznych klinicznych</li><li>Opracowanie dokumentu</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li><li>Kontrola merytoryczna</li></ul>
[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none"><li>Współtworzenie koncepcji merytorycznej</li></ul>

EKSPERCI KLINICZNI

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

KONFLIKT INTERESÓW

Raport został sfinansowany przez firmę Bristol Myers Squibb Sp. z o.o.  
Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

## INDEKS SKRÓTÓW

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i> )
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ASE	Standardowej populacji Europy (ang. <i>European Standard Population</i> )
ASW	Standardowej populacji świata (ang. <i>Age Standardized World</i> )
BIA	Analiza wpływu na budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i> )
CABO	Kabozantynib
CADTH	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowotnych (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> )
ccRCC	Rak nerki o etiologii jasnokomórkowej (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i> )
CEUS	USG z kontrastem (ang. <i>contrast enhanced USG</i> )
CHMP	Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> )
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CRP	Białko C-reaktywne
DGN	Dolna granica normy
ECOG	Skala sprawności według <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> )
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i> )
GEJ	Rak połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. <i>gastro-oesophageal junction</i> )
GGN	Górna granica normy
GFR	Współczynnik filtracji kłębuszkowej (ang. <i>Glomerular filtration rate</i> )
HAS	Wysoki Urząd ds. Zdrowia we Francji (fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> )
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i> )
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
ICUR	Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność
IMDC	Kryteria rokownicze raka nerkowokomórkowego (ang. <i>International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium</i> )
IPI	Ipilimumab
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> )
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów

LDH	Dehydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i> )
MSKCC	Skala (ang. <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center</i> )
MR	Obrazowanie techniką rezonansu magnetycznego (ang. <i>Magnetic resonance</i> )
mRCC	Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>metastatic renal cell carcinoma</i> )
NCCN	Narodowa Sieć Wielospecjalistycznych Centrów Onkologicznych (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> )
NG	Stopień jądrowy (ang. <i>nuclear grade</i> )
nccRCC	Rak nerki o etiologii niejasnokomórkowej (ang. <i>non-clear cell renal cell carcinoma</i> )
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> )
NIVO	niwolumab
OB	odczyn Biernackiego
OSCC	Rak płskonabłonkowy jamy ustnej (ang. <i>oral squamous cel carcinoma</i> )
OUN	Ośrodkowy układ nerwowy
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> )
PET	Pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron Emission Tomography</i> )
PET-TK	Pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową
PHARMAC	Agencja Farmaceutyczna w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i> )
PICOS	Populacja (ang. <i>Population</i> ), interwencja (ang. <i>Intervention</i> ), komparator (ang. <i>Comparator</i> ), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outomes</i> ), typ badania (ang. <i>Study</i> )
PTAC	Nowozelandzki Komitet Doradczy Farmakologii i Terapii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i> )
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
QALY	Wskaźnik stanu zdrowia osoby (z ang. <i>quality-adjusted life year</i> )
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal cell carcinoma</i> )
RCT	Badanie z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. <i>randomized clinical trial</i> )
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (szw. <i>Statens beredning för medicinsk och social utvärdering</i> )
SSIGN	Stopień zaawansowania nowotworu, rozmiar, stopień i stopień martwicy (ang. <i>Stage Size Grade Necrosis</i> )
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> )
TNM	Klasyfikacja stopnia zaawansowania nowotworu
TK	Obrazowanie techniką tomografii komputerowej
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej
UICC	<i>The Union for International Cancer Control</i>
UISS	Zintegrowana klasyfikacja zaawansowania choroby wg UCLA (ang. <i>University of California Los Angeles Integrated Staging System</i> )
URPLWMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badanie ultrasonograficzne

## STRESZCZENIE

### Cel analizy

Celem opracowania jest sprecyzowanie założeń analiz farmakoekonomicznych, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab), stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według kryteriów IMDC. Analizę opracowano zgodnie ze schematem badawczym PICO(S), tj. zdefiniowanie populacji docelowej, interwencji będącej przedmiotem analizy, komparatorów, punktów końcowych i schematów badawczych.

### Wnioskowana populacja

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) będzie finansowany w ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64) [35] w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. *clear cell component*) o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego. Kształt programu lekowego był tworzony przy udziale kluczowych ekspertów z dziedziny onkologii.

Wybrana populacja docelowa jest zawężona w stosunku do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Opdivo® stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem [21], obejmuje dorosłych pacjentów w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu według kryteriów IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

### Oceniana interwencja

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) w leczeniu pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

Zalecana dawka niwolumabu wynosi 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę.

Aktualnie pozytywną rekomendację dotyczącą finansowania produktu leczniczego Opdivo® w skojarzeniu z kabozantynibem wydał francuski HAS [70]. Dotyczy ona pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) lub mRCC z komponentą jasnokomórkową (wpisanie produktów leczniczych CABOMETYX i OPDIVO do szpitalnego wykazu refundowanych produktów leczniczych, a produktu leczniczego CABOMETYX tylko do detalicznego wykazu refundowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu). HAS zadeklarował umiarkowaną kliniczną korzyść leczenia produktem Opdivo® i kabozantynibem w ww. wskazaniu [70]. NICE jest w trakcie przygotowywania rekomendacji dla NIVO+CABO w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (nie podano przewidywanej daty publikacji, oczekuje się, że ocena rozpocznie się w styczniu 2023 roku (informacja z 24 października 2022 r.) [69].

### Wybór interwencji opcjonalnych

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [38, 40] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1]. Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi
- wykaz świadczeń gwarantowanych
- analiza udziałów w rynku
- rejestry.

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych (wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego), jak również opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w wnioskowanym wskazaniu terapeutycznym, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI), jak również kabozantynib w monoterapii (CABO) stanowią właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO).

Ponadto, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, sunitynib oraz pazopanib należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazywane w wytycznych klinicznych uznane zostały za leki o równorzędnej skuteczności, a decyzję odnośnie wyboru terapii pozostawiono lekarzowi [25, 26, 27, 28]. Niemniej jednak, w wytycznych klinicznych podkreślono, iż sunitynib i pazopanib stanowią opcję leczenia chorych w przypadku braku dostępu kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [25]. Oba leki są refundowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego (pazopanib) oraz katalogu chemioterapii (sunitynib).

Analizowane aspekty	Komparatory dla NIVO+CABO	
	NIVO+IPI	CABO
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	TAK	TAK
Wytyczne praktyki klinicznej	TAK	TAK
Powszechna praktyka kliniczna w opinii ekspertów klinicznych	TAK	TAK
Finansowany ze środków publicznych	TAK	TAK
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	NIE	NIE
Możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej	TAK (porównanie pośrednie)	TAK (porównanie pośrednie)

#### Punkty końcowe

Podczas wyboru punktów końcowych autorzy przeanalizowali obecnie obowiązujące wytyczne zawarte w dokumencie „Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [36] oraz „Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry” [23].

Na podstawie zgromadzonych danych uznano za zasadne przeprowadzenie analizy efektywności klinicznej na podstawie punktów końcowych odnoszących się do, przeżycia całkowitego, przeżycia bez progresji choroby, odpowiedzi na leczenie oraz oceny profilu bezpieczeństwa.

Wymienione kategorie punktów końcowych dotyczą ocenianej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego. Punkty te umożliwiają wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi technologiami (np. w zakresie wpływu na długość przeżycia wolnego od progresji choroby) i mają zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnych decyzji.

W odniesieniu do części kosztowej raportu HTA uwzględnione zostaną w ramach analizy ekonomicznej:

##### Analiza ekonomiczna:

- Koszt dodatkowego roku życia skorygowany o jakość (PLN/QALY);
- Inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR).

##### Analiza wpływu na budżet:

- Całkowite wydatki płatnika publicznego w scenariuszu istniejącym oraz przyszłym;
- Koszt inkrementalny.

#### Typ badania

Do analizy głównej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych tj. badania *head-to-head* z losowym przydziałem pacjentów do grupy (RCT, ang. *randomized clinical trial*). W przypadku braku niniejszych badań, do analizy zostaną włączone próby kliniczne o niższej wiarygodności.

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa zostaną uwzględnione dane z następujących źródeł: ChPL oraz informacje dotyczące stosowania ocenianej interwencji skierowane do osób wykonujących zawody medyczne publikowane przez EMA (Europejska Agencja Leków, ang. *European Medicines Agency*), URPLiPB (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych), WHO-UMC (ang. *WHO Uppsala Monitoring Centre*) i FDA (Agencja Żywności i Leków, ang. *Food and Drug Administration*). Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie prospektywnych i retrospektywnych badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).



## 1. CEL I METODYKA

Celem niniejszej analizy problemu decyzyjnego (APD) jest wskazanie kierunku i zakresu analiz HTA, w związku z procesem rozpatrywania wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO), w porównaniu do terapii skojarzonej zawierającej niwolumab i ipilimumab (NIVO+IPI) oraz monoterapii kabozantynibem (CABO) w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów rokowniczych IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*). Zleceniodawca wnioskuję o dodanie powyższego wskazania dla produktu leczniczego Opdivo® do obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki [35].

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego dla NIVO+CABO oraz zgodna proponowanym programem lekowym B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki [37]. Wnioskowane warunki refundacji dla produktu leczniczego Opdivo®: lek dostępny bezpłatnie dla pacjenta w ramach programu lekowego.

Oceniana interwencja (niwolumab) jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci -1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2 [21]. Niwolumab we wnioskowanym wskazaniu terapeutycznym jest stosowany w skojarzeniu z kabozantynibem czyli cząsteczką która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu [21, 22].

Produkt leczniczy Opdivo® jest wskazany do stosowania w wielu wskazaniach terapeutycznych takich jak: rak nerkowokomórkowy (w tym wnioskowane wskazania terapeutyczne), płaskonabłonkowy rak przełyku (ESCC), w uzupełniającej terapii raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, jak również w terapii czerniaka (również jako leczenie uzupełniające), niedrobnokomórkowego raka płuca, złośliwym międzybłoniaku opłucnej, klasycznym chłoniaku Hodgkina, płaskonabłonkowym raku głowy i szyi, raku urotelialnym (także jako leczenie uzupełniające), raku jelita grubego w tym odbytnicy oraz gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego [21].

Problem decyzyjny zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [1], w schemacie PICO(S), tj. określając populację docelową, interwencję, interwencje opcjonalne (komparatory), wyniki zdrowotne i rodzaj włączanych badań, które będą przedmiotem oceny w ramach analizy klinicznej. Określając poszczególne elementy PICOS przestrzegano obowiązujących w Polsce wymogów formalno-prawnych w zakresie zawartości uzasadnienia wniosków o refundację [38, 40] – tj. minimalnych wymagań, dotyczących przedstawienia: opisu problemu zdrowotnego z uwzględnieniem przeglądu wskaźników epidemiologicznych, opisu opcjonalnych technologii medycznych, w tym opcjonalnych technologii refundowanych oraz wyboru technologii alternatywnej do porównania w ramach przeglądu systematycznego.

W celu obiektywnego i wiarygodnego sformułowania problemu decyzyjnego w ramach APD przeprowadzono przegląd polskich i zagranicznych wytycznych praktyki klinicznej opisujących standardy leczenia w docelowej grupie chorych, rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii medycznej, a także interwencji finansowanych w Polsce ze środków publicznych we wnioskowanej populacji pacjentów. Na potrzeby raportu HTA przeprowadzono również badanie kwestionariuszowe oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie onkologii, mającymi doświadczenie w leczeniu raka nerkowokomórkowego w Polsce [34].

## 2. PROBLEM ZDROWOTNY

### 2.1. Wnioskowane wskazania

Zgodnie z wnioskiem o objęcie refundacją, produkt leczniczy Opdivo® (niwolumab) będzie finansowany w ramach obowiązującego obecnie w Polsce programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10:C64) [35]: w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. *clear cell component*), u pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne z zapisem proponowanego programu lekowego.

Niwolumab wskazany jest do stosowania w raku nerkowokomórkowym (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) w:

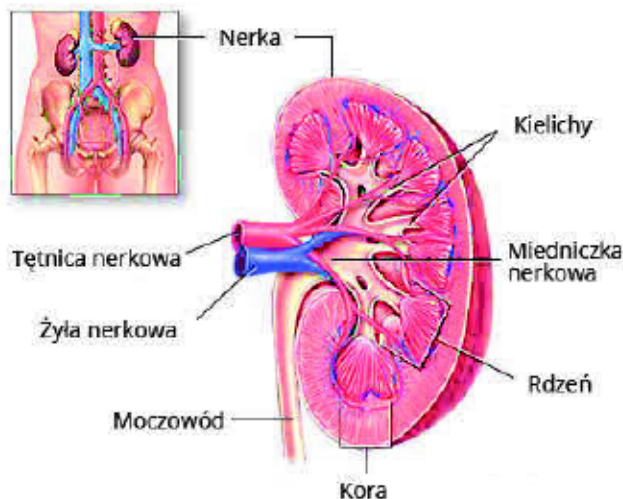
- skojarzeniu z kabozantynibem, do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów;
- skojarzeniu z ipilimumabem, do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem;
- monoterapii, do leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, po wcześniejszym leczeniu u dorosłych pacjentów.

Szczegółowy opis programu lekowego przedstawiono w załączniku 9.1.

Wybrana populacja docelowa jest zawężona względem populacji objętej zarejestrowanym wskazaniem przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Opdivo® [21], tj. dotyczy populacji pacjentów z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem raka nerkowokomórkowego.

### 2.2. Definicja i klasyfikacja problemu zdrowotnego

Podstawową funkcją nerki jest oczyszczanie krwi z produktów metabolicznych, które realizowane jest w strukturach zwanych nefronami. To właśnie tutaj najczęściej rozwijają się poprzez mutację raki nerkowokomórkowe, czyli raki nerki [2].



Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych, nieco częściej występują u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwijają się między 50. a 70. rokiem życia, chociaż pewna odmiana raka nerki dotyczy małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy [2].

Rak nerki to choroba zróżnicowana; jego poszczególne podtypy rozpoznawane są na podstawie badania mikroskopowego (histopatologicznego) i wiążą się z odmiennym przebiegiem klinicznym oraz różną wrażliwością na terapie onkologiczne [2].

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [3]

Klasyfikacja	Dodatkowo komponenta sarkomatyczna
Klasyfikacja jednostki chorobowej	Rak nerki
ICD–10 [33]	C64–Rak nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej
ICD–11	2C90 Nowotwory złośliwe nerek, z wyjątkiem miedniczek nerkowych (ang. <i>Malignant neoplasms of kidney, except renal pelvis</i> ) 2C90.0 Rak nerkowokomórkowy nerki, z wyjątkiem miedniczek nerkowych (ang. <i>Renal cell carcinoma of kidney, except renal pelvis</i> ) 2C90.Y Inne określone nowotwory złośliwe nerek, z wyjątkiem miedniczek nerkowych (ang. <i>Other specified malignant neoplasms of kidney, except renal pelvis</i> ) 2C90.Z Nowotwory złośliwe nerek, z wyjątkiem miedniczek nerkowych, nie określone (ang. <i>Malignant neoplasms of kidney, except renal pelvis, unspecified</i> )
ICD–O-3	C64.9 Nerka, BNO Mięszk nerki
SNOMED–CT	702391001 Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Renal cell carcinoma</i> ) 764856008 Rak nerki związany z nabytą torbielowatością nerek (ang. <i>Acquired cystic disease associated renal cell carcinoma</i> ) 734015000 Rak jasnokomórkowy brodawkowatego nerki (ang. <i>Clear cell papillary renal cell carcinoma</i> ) 717736007 Rodzinny rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Familial renal cell carcinoma</i> ) 702392008 Przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Metastatic renal cell carcinoma</i> ) 764694005 Rodzinny rak nerkowokomórkowy związany z translokacją MiT (ang. <i>MiT family translocation renal cell carcinoma</i> ) 733608000 Rak brodawkowaty nerki (ang. <i>Papillary renal cell carcinoma</i> ) 15636991000119103 Rak nerek obustronny (ang. <i>Renal cell carcinoma of bilateral kidneys</i> ) 717735006 Rak nerkowokomórkowy nerki z wyjątkiem miedniczek nerkowych (ang. <i>Renal cell carcinoma of kidney except renal pelvis</i> ) 765095002 Rak rdzeniasty nerki (ang. <i>Renal medullary carcinoma</i> ) 764990003 Rak cewkowo-śluzowy nerki (ang. <i>Renal mucinous tubular and spindle cell carcinoma</i> ) 733603009 Tubulocystyczny rak nerkowokomórkowy (ang. <i>Tubulocystic renal cell carcinoma</i> )
WHO–Renal Cell Tumors [16]	Dodatkowo komponenta sarkomatyczna: <i>Clear cell renal cell carcinoma</i> <i>Multilocular cystic renal neoplasm of low malignant potential</i> <i>Papillary renal cell carcinoma</i> <i>Hereditary leiomyomatosis and renal cell carcinoma associated renal cell carcinoma</i>

*Chromophobe renal cell carcinoma*  
*Collecting duct carcinoma*  
*Renal medullary carcinoma*  
*MIT family translocation renal cell carcinomas*  
*Succinate dehydrogenase deficient renal cell carcinoma*  
*Mucinous tubular and spindle cell carcinoma*  
*Tubulocystic renal cell carcinoma*  
*Acquired cystic disease-associated renal cell carcinoma*  
*Clear cell papillary renal cell carcinoma*  
*Renal cell carcinoma, unclassified*  
*Papillary adenoma*  
*Oncocytoma*

Określenie „rak nerkowokomórkowy” (ang. *renal cell carcinoma*, w skrócie: RCC) obejmuje dwa główne typy histologiczne raka:

- rak nerki o etiologii jasnokomórkowej (ang. *clear cell renal cell carcinoma*, ccRCC), który stanowi około 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych [25],
- rak nerki o etiologii niejasnokomórkowej (ang. *non-clear cell renal cell carcinoma*, nccRCC), stanowiący pozostałe 20% [25], w obrębie którego mamy szereg podtypów histologicznych charakteryzujących się odmiennymi cechami molekularnymi, histologicznymi i cytogenetycznymi. Spośród raków niejasnokomórkowych 80% stanowią raki brodawkowate i chromofobowe.

Podtyp (komponent) sarkomatyczny nie jest odrębnym wariantem histologicznym raka nerkowokomórkowego, oznacza natomiast transformację w nowotwór o wyższym stopniu złośliwości [4]; jest dodatkowym czynnikiem wpływającym na większą dynamikę i agresywność procesu chorobowego oraz na rokowanie pacjenta.

### 2.3. Etiopatogeneza

Etiologia raka nerkowokomórkowego jest nieznaną [25].

Rolę odgrywają czynniki tj.:

- palenie papierosów (czynne i bierne); szacuje się, że około 30% nowotworów nerki u mężczyzn i około 24% u kobiet ma związek z paleniem tytoniu;
- narażenie zawodowe oraz czynniki środowiskowe, tj. długotrwała zawodowa ekspozycja na takie substancje, jak: rozpuszczalniki trójchloroetylenowe, barwniki, garbniki do skóry, azbest, wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, kadm, trichloroetylen i perchloroetylen czy przetwórstwo ropy naftowej;
- otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet;
- stosowanie dużej ilości popularnych leków przeciwbólowych zawierających fenacetynę;
- przewlekłe zaawansowane choroby nerek (np. wielotorbielowatość nerek), prowadzące do niewydolności;
- osoby wymagające dializoterapii, osoby poddane transplantacji nerki czy chorzy z zespołem stwardnienia guzowatego;
- zaburzenia genetyczne; tylko 2–3% RCC rozwija się na podłożu genetycznym (np. dziedziczna autosomalnie dominująca choroba Von Hippel i Lindau). Aktualnie trwają badania nad rolą w patogenezie RCC niektórych genów (*PBRM1*, *SETD2*, *BAP1*) [2, 8, 25].

Nie określono dokładnej etiologii sporadycznego RCC, jednak z częstszym występowaniem RCC wiążą się nikotynizm, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Z kolei spożywanie kawy zawierającej kofeinę zmniejsza ryzyko

zachorowania na ten nowotwór, a picie kawy bezkofeinowej zwiększa ryzyko zachorowania na raka jasnokomórkowego [25].

Czynnikami genetycznymi wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RCC są przede wszystkim mutacje inaktywujące w obrębie genu *VHL*, warunkujące rozwój jasnokomórkowego raka nerki [25].

Tabela 2. Najważniejsze zespoły dziedziczne związane z występowaniem raków nerki [25].

Zespół	Gen	Cechy morfologiczne
Zespół von Hippel–Lindau	<i>VHL</i>	Rak jasnokomórkowy
Dziedziczny rak brodawkowy nerki	<i>MET</i>	Rak brodawkowy, typ 1
Zespół HLRCC (ang. <i>hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer</i> , dziedziczny zespół mięśniakowatości i brodawkowatych raków nerki)	<i>FH</i>	Rak brodawkowy, typ 2
Zespół Birta–Hogg–Dubé	<i>FLCN</i>	Rak chromofobowy lub onkocytoma
Stwardnienie guzowate	<i>TSC1/2</i>	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół Cowden	<i>PTEN</i>	Rak jasnokomórkowy, brodawkowy lub chromofobowy
Zespół dziedzicznego guza chromochłonnego	<i>SDH B/C/D</i>	Rak jasnokomórkowy
Rak jasnokomórkowy związany z translokacjami chromosomu 3.	-	Rak jasnokomórkowy

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego – rak brodawkowy i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego – onkocytoma i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego – rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki - rak rdzeniasty [25].

Tabela 3. Typy raka nerki wraz z charakterystyką [3, 6, 25]

Rak	Opis
<p>Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC)</p> <p style="text-align: center;">↓</p> <p>Typ raka nerki stanowiący przedmiot analizy (wnioskowane wskazanie)</p>	<p>Charakteryzuje się obecnością komórek z obfitą, jasną cytoplazmą, będącą efektem odkładania tłuszczów i glikogenu. Cechą charakterystyczną ccRCC jest inaktywacja genu <i>VHL</i>, wykrywana w 90% guzów [25].</p> <p>Jest najczęstszym podtypem histologicznym raka nerkowokomórkowego – stanowi 70–75% wszystkich przypadków RCC. Makroskopowo guzy mają żółtawą barwę, są dobrze odgraniczone i mogą zawierać wyraźne obszary martwicy oraz wylewów krwi. Guzy o dużych rozmiarach często naciekają zatokę nerkową, żyłę nerkową oraz tkankę tłuszczową okołonerkową. Mikroskopowo komórki raka wyróżniają się obfitą, jasną cytoplazmą, co jest skutkiem odkładania tłuszczów i glikogenu. Do cech charakterystycznych raka jasnokomórkowego nerki należą nieprawidłowości genu supresorowego von Hippel-Lindau (<i>VHL</i>), wykrywane w 90% guzów. Często są również zaburzenia cytogenetyczne: utrata fragmentów chromosomów 3p, 14q, 8p i 9p oraz dodatkowe fragmenty 5q i 12q [6].</p>
Rak brodawkowy nerki (ang. <i>papillary renal cell carcinoma</i> )	Stanowi drugi pod względem częstości podtyp histologiczny RCC, występuje w 10% przypadków obustronnie. Guzy typu 2 są bardziej złośliwe (stopień 2/3 wg Fuhrman) i występują w wyższym stopniu zaawansowania [25].
Rak chromofobowy (chromofobny) nerki (ang. <i>chromophobe renal cell carcinoma</i> )	Nowotwór ten daje przerzuty relatywnie rzadko, nawet w przypadku, gdy zostaje wykryty w znacznym stopniu zaawansowania miejscowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy dochodzi do transformacji mięsakowatej) [25].

Rak kanalików zbiorczych (ang. <i>collecting duct carcinoma</i> )	Nowotwór ten charakteryzuje się dużą złośliwością i często synchronicznymi przerzutami w momencie rozpoznania. Raki z kanalików zbiorczych cechują się bogatymi naciekami limfocytarnymi, obserwowanymi w 22% przypadków [25].
Rak sarkomatoidalny nerki (łac. <i>carcinoma sarcomatoides</i> )	Stanowi około 1% raków nerki i jest agresywnym i anaplastycznym nowotworem charakteryzującym się niskozróżnicowaną budową komórkową. Często dotyka młodych ludzi, średnia wieku zachorowania wynosi około 22 lat [3].
Rak rdzeniasty nerki	Jest rzadkim nowotworem występującym najczęściej u młodych czarnoskórych mężczyzn chorujących na hemoglobinopatie, przy czym z nieznanymi powodów występuje częściej w prawej nerce. Nowotwór ten wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków raka rdzeniastego nerki [25].
Rak nerkowokomórkowy związany z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT (ang. <i>microphthalmia transcription factor family translocational RCC</i> )	Guzy występują u młodych osób, częściej u kobiet. Nowotwory te charakteryzują się jednak znacznie mniejszą wrażliwością na leczenie w porównaniu z ccRCC [25].
Gruzołak kwasochłonny (onkocytoma)	Jest to łagodny guz, stanowiący 25% małych (< 3 cm) guzów nerki. W diagnostyce obrazowej jest trudny do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego, a w ocenie mikroskopowej materiału z biopsji - od raka chromofobowego. Większość guzów złożonych (hybrydowych) wiąże się z wrodzonymi zespołami genetycznymi. Tylko niespełna 5% sporadycznych, jednoogniskowych guzów typu onkocytoma ma złożone utkanie [25].

System Bośniaka klasyfikuje zmiany torbielowate, dzieląc je na pięć kategorii na podstawie obrazu w TK, aby przewidzieć ryzyko ich złośliwości [25].

Tabela 4. Klasyfikacja nerkowych mas torbielowatych Bośniaka wraz ze wskazaniem właściwego postępowania [25]

Typ torbieli	Charakterystyka	Ryzyko złośliwości	Postępowanie
I	Prosta, łagodna torbiel z cienką—włosowatą ścianą Brak widocznych zwapnień, przegród oraz elementów litych. Brak wzmocnienia kontrastowego oraz współczynnik osłabienia odpowiadający wodzie (<20 j. Hounsfielda).	0%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy.
II	Łagodna torbiel z cienkimi przegrodami Może zawierać kilka cienkich—włosowatych przegród, bez mierzalnego wzmocnienia kontrastowego, oraz drobne zwapnienia w ścianie i przegrodach. Do tej kategorii należą również jednorodne, dobrze ograniczone torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy ≤3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego.	0–10%	Zwykle niewymagane. Można rozważyć ponowną kontrolę po 6–12 miesiącach w celu weryfikacji diagnozy.
II F	Torbiel niespełniająca wszystkich cech kategorii II. Zmiana dobrze ograniczona, z cechami wymagającymi dalszej obserwacji. Może zawierać liczniejsze cienkie—włosowate albo minimalnie pogrubiałe przegrody, z dyskretnym—dostrzegalnym, ale niemierzalnym—wzmocnieniem kontrastowym, grubsze lub guzkowe zwapnienia ścian albo przegród. Do tej kategorii należą również wewnątrznerkowe torbiele o wysokim cieniowaniu, o średnicy >3 cm, bez wzmocnienia kontrastowego.	4,7–24%	Konieczne poszerzenie diagnostyki * Uzyskanie dostępu do wcześniejszych badań obrazowych w celu oceny dynamiki * Rozważenie wykonania MR * Następnie obserwacja co 3–6 miesięcy, a w przypadku potwierdzenia stabilnego obrazu – co rok.
III	Zmiany o niejednoznacznym charakterze, które zwykle wymagają leczenia operacyjnego, jednak znaczna ich część okazuje się łagodna	40–60%	Zwykle wskazane leczenie operacyjne. W przypadku przeciwwskazań do zabiegu można rozważyć biopsję

	Z pogrubiałą lub nieregularną ścianą albo przegrodami, z mierzalnym wzmocnieniem kontrastowym.		cienkościaną lub aktywną obserwacją.
IV	Zmiany zwykle złośliwe Wszystkie cechy kategorii III oraz wykazujący wzmocnienie kontrastowe komponent miękotkankowy niezależny od ściany lub przegród.	85–100%	Leczenie operacyjne.

## 2.4. Rozpoznanie choroby

Obecnie >50% RCC jest wykrywanych przypadkowo w okresie bezobjawowym dzięki upowszechnieniu ultrasonografii, tomografii komputerowej, obrazowania techniką rezonansu magnetycznego [8].

U niektórych pacjentów rozpoznanie ustala się w związku z wystąpieniem objawów:

- bólu w okolicy lędźwiowej
- makroskopowo widocznego krwimoczku
- stwierdzenia wyczuwalnego guza w jamie brzusznej (w/w to klasyczna triada objawów RCC)
- dolegliwości związanych z obecnością przerzutów odległych (ból kostny, ogniska w płucach, zespoły paranowotworowe [hiperkalcemia, niewyjaśnione gorączki, erytrocytoza czy zespół wyniszczenia]) [8].

Wyjściowe badania w raku nerki [7, 8, 25] to:

- ✓ TK jamy brzusznej ± miednicy oraz klatki piersiowej
- ✓ badania ogólne krwi - oznaczenie stężenia kreatyniny, hemoglobiny, liczby leukocytów, płytek krwi, stężenia dehydrogenazy mleczanowej (LDH) oraz skorygowanego stężenia wapnia. Sugeruje się oznaczenie wykładników stanu zapalnego (CRP i OB). Niektóre z tych badań mają znaczenie prognostyczne, a ich wyniki umożliwiają określenie, do jakiej grupy ryzyka należy dany chory
- ✓ badanie ogólne moczu – krwinkomocz lub krwimocz.

Biopsja gruboigłowa guza nerki umożliwia (z dużą czułością i swoistością) histopatologiczne potwierdzenie rozpoznania. Badanie to jest w szczególności wymagane przed ablacją guza nerki, a także w przypadku choroby rozsianej – przed kwalifikacją do leczenia systemowego [8].

Ostateczne rozpoznanie, klasyfikacja, określenie stopnia złośliwości histologicznej oraz określenie grupy prognostycznej opiera się na badaniu histopatologicznym preparatu po nefrektomii (jeśli istnieje taka możliwość) [8].

Zgodnie z zaleceniami *International Society of Urological Pathology (ISUP)*, *WHO* oraz Polskiego Towarzystwa Patologów, w ramach diagnostyki histopatologicznej guzów nerki należy uwzględnić [25]:

- typ histologiczny guza
- stopień zróżnicowania wg Fuhrmana w modyfikacji ISUP (G1–4)
- obecność transformacji mięsakowatej (zawsze G4 wg ISUP)
- obecność martwicy
- obecność inwazji naczyń
- stopień zaawansowania patomorfologicznego pTNM (*pathological tumor, node, metastasis*)
- margines cięcia operacyjnego
- opis tkanki nerki nieobjętej procesem nowotworowym.

Dodatkowe badania w określonych sytuacjach klinicznych [25]:

- MR jamy brzusznej ± miednicy:
  - przeciwwskazania do wykonania TK z kontrastem
  - konieczność wykluczenia nacieku na naczynia żyłne.
- USG z kontrastem (*CEUS, contrast enhanced USG*):
  - ocena małej zmiany w nerce lub zmiany o niejasnym charakterze
  - ocena czopa nowotworowego.
- Cytologia moczu, uretreoskopia, biopsja:
  - w przypadku podejrzenia nowotworu układu kielichowo-miedniczkowego.
- MR ośrodkowego układu nerwowego (OUN):
  - kliniczne podejrzenie rozsiewu do OUN.
- Badania obrazowe kości (scyntygrafia lub w niektórych przypadkach PET/TK):
  - kliniczne podejrzenie rozsiewu do kości.
- Biopsja (preferowana gruboigłowa):
  - guza pierwotnego — gdy nie jest planowane przeprowadzenie nefrektomii
  - ognisk przerzutowych — w razie wątpliwości diagnostycznych.
- Scyntygrafia nerek:
  - obniżony GFR przy planowanej nefrektomii lub
  - konieczność dokładnej oceny aktywnego mięszu nerek (chory z jedną nerką, choroba wielogniskowa).
- Badania genetyczne:
  - w przypadku podejrzenia występowania zespołu genetycznego.

Systemem służącym do oceny zaawansowania choroby jest klasyfikacja **TNM**, składająca się z 3 parametrów (cech rozpoznania) opisujących nowotwór:

- ❖ Cecha **T** (ang. *tumor*) czyli guz, określa wielkość i rodzaj zmiany miejscowej
- ❖ Cecha **N** (ang. *nodules*) opisuje zajęcie węzłów chłonnych
- ❖ Cecha **M** (ang. *metastases*) oznacza przerzuty do odległych narządów [8].

Klasyfikację TNM dla raka nerkowokomórkowego w oparciu o AJCC/UICC przedstawiono w tabeli poniżej [8].

Tabela 5. Ocena stopnia zaawansowania RCC (TNM) według AJCC/UICC [8]

Cecha T	Guz pierwotny
Tx	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdzono guza pierwotnego
T1	Guz ≤7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz ≤4 cm
T1b	Guz >4 cm lecz ≤7 cm
T2	Guz >7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz >7 cm lecz ≤10 cm
T2b	Guz >10 cm, ograniczony do nerki



T3	Guz szerzy się w obrębie dużych naczyń żylnych lub nacieka okołonerkową tkankę tłuszczową lecz naciek nie przechodzi na jednostronne nadnercze i nie przekracza powięzi Geroty.
T3a	Makroskopowy naciek w obrębie żyły nerkowej lub jej dopływów segmentowych (zawierających warstwę mięśniową) lub naciek tkanki tłuszczowej okołonerkowej i/lub wnęki nerki lecz nie przekracza powięzi Geroty.
T3b	makroskopowy naciek w obrębie żyły próżnej poniżej poziomu przepony T3c makroskopowy naciek w obrębie żyły próżnej powyżej poziomu przepony lub naciek ściany żyły próżnej dolnej
T4	Guz nacieka powięź Geroty (w tym naciekanie przez ciągłość nadnercza po stronie guza)
<b>Cecha N Regionalne węzły chłonne</b>	
Nx	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
<b>Cecha M Przerzuty odległe</b>	
cM0	Klinicznie brak przerzutów odległych
cM1	Klinicznie stwierdza się przerzuty odległe
pM1	Przerzut potwierdzony histopatologicznie (np. w biopsji cienkoigłowej)
<b>Stopień zaawansowania</b>	
stopień I	T1 N0 M0
stopień II	T2 N0 M0
stopień III	T3 T1-T3 jakikolwiek N1 M0 M0
stopień IV	T4 jakikolwiek jakikolwiek M0 M1

W celu oceny ryzyka progresji choroby zlokalizowanej można użyć jednego z dwóch systemów rokowniczych [8]:

- ❖ Skali SSIGN (*stage, size grade and necrosis*; Tabela 6) lub
- ❖ Systemu UISS (*University of California Los Angeles Integrated Staging System*; Tabela 7).

Tabela 6. Skala SSIGN dla choroby zlokalizowanej [8, 9]

Oceniana cecha	Liczba punktów	Interpretacja wyniku
pT1a*	0	➤ Jeśli suma punktów wynosi <3, to chory należy do grupy o małym ryzyku niepowodzenia leczenia (5 lat przeżywa bez przerzutów odległych 97,1%).
pT1b*	2	
pT2*	3	
pT3a-4*	4	➤ Jeśli suma punktów wynosi 3-5, to chory należy do grupy o pośrednim ryzyku niepowodzenia leczenia (5 lat przeżywa bez przerzutów odległych 73,8% chorych).
pNx lub pN0*	0	
pN1 lub pN2*	2	

guz <10 cm	0	
guz ≥10 cm	1	
NG 1 lub 2	0	
NG 3	1	
NG 4	3	
nieobecna martwica guza	0	
obecna martwica guza	1	

➤ Jeśli suma punktów wynosi ≥6, to chory należy do grupy o dużym ryzyku niepowodzenia leczenia (5 lat przeżywa bez przerzutów odległych 31,2% chorych).

\* W skali SSIGN wykorzystuje się klasyfikację TNM z 2002 r. (pT1a: ≤4 cm; pT1b: 4–7 cm; pT2: >7 cm; pT3a–4: łącznie obejmuje te same kategorie, które uwzględniono w klasyfikacji z 2010 r.; pN1: przerzut w jednym węźle chłonnym; pN2: przerzuty w >1 węźle chłonnym).

Tabela 7. Grupy ryzyka według UISS [8]

Grupy prognostyczne – choroba zlokalizowana (N0, M0)			
Małe ryzyko (5lp: 91,1%)	T1	Fuhrman* 1–2	ECOG** 0
	T1	Fuhrman* 1–2	ECOG** ≥1
Pośrednie ryzyko (5lp: 80,4%)	T1	Fuhrman* 3–4	dowolny ECOG**
	T2	dowolny Fuhrman*	dowolny ECOG**
	T3	Fuhrman* 1	dowolny ECOG**
	T3	Fuhrman* 2–4	dowolny ECOG**
Wysokie ryzyko (5lp: 54,7%)	T3	Fuhrman* 2–4	ECOG ≥1
	T4	dowolny Fuhrman*	dowolny ECOG**
Grupy prognostyczne – choroba przerzutowa (N+, M+)			
Małe ryzyko (5lp: 32%)	N1M0	dowolny Fuhrman*	dowolny ECOG**
	N2M0/M1	Fuhrman* 1–2	ECOG** 0
Pośrednie ryzyko (5lp: 19,5%)	N2M0/M1	Fuhrman* 1–2	ECOG** ≥1
		Fuhrman* 3 Fuhrman* 4	dowolny ECOG** ECOG** 0
Duże ryzyko (5lp: 0%)	N2M0/M1	Fuhrman* 4	ECOG** ≥1

5lp – 5-letnie przeżycia z uwzględnieniem przyczyny zgonu z powodu nowotworu

\* Fuhrman – stopień złośliwości histologicznej według Fuhrman

\*\* ECOG – stan sprawności według ECOG

W przypadku choroby zaawansowanej opracowano skalę MSKCC (*Memorial Sloan Ketter ing Cancer Centre*)/Mozera. Skalę MSKCC zwalidowano do użytku w erze terapii celowanych [8]. U chorego należy ocenić obecność 6 czynników ryzyka:

- stan sprawności według Karnofskiego (PS) <80%
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy
- czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia <1 rok

- poziom skorygowanego stężenia wapnia powyżej górnej granicy normy (GGN)
- liczba płytek krwi >GGN
- liczba neutrofilów >GGN.

Ocena polega na sumowaniu liczby czynników ryzyka, a następnie zakwalifikowaniu do grupy ryzyka:

- korzystne rokowanie (bez w/w czynników ryzyka; mediana całkowitego czasu przeżycia: 43 miesiące; odsetek osób przeżyjących 2 lata: 75%)
- pośrednie rokowanie (1–2 w/w czynniki ryzyka; mediana całkowitego czasu przeżycia: 27 miesięcy; odsetek osób przeżyjących 2 lata: 53%)
- niekorzystne rokowanie (3–6 w/w czynników ryzyka; mediana całkowitego czasu przeżycia: 9 miesięcy; odsetek osób przeżyjących 2 lata: 7%) [8].

## 2.5. Obraz kliniczny i przebieg choroby, powikłania i rokowanie

Rak nerkowokomórkowy (RCC) występuje 2 razy częściej u mężczyzn; średni wiek w chwili rozpoznania ~60 lat. Rak nerki we wczesnych stadiach nie powoduje objawów. Obecnie ponad 50% przypadków choroby udaje się wykryć przypadkowo, podczas badań obrazowych wykonanych z powodu niespecyficznych objawów towarzyszących chorobie. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje rzadko (<5% chorych), dlatego nowotwór wykrywany jest przypadkowo, w badaniach obrazowych wykonanych z powodu innych dolegliwości [3, 7, 10].

Objawy występujące przy raku nerki [7]:

- krwiomocz – zwykle okresowy, bez bólu, czasami cylindryczne skrzepy będące odlewami światła moczowodu,
- ból w okolicy lędźwiowej,
- utrata masy ciała,
- osłabienie,
- okresowa gorączka z nocnymi potami.

W stadiach zaawansowanych [7]:

- guz w jamie brzusznej,
- powiększenie (wskutek przerzutów) węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych,
- obrzęki kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej; wskutek ucisku lub naciekania naczyń żylnych),
- wyniszczenie.

Rak nerki może powodować zespół paranowotworowy, zwany także zespołem paraneoplastycznym (ang. *Paraneoplastic Syndrome*, PS), który obserwuje się u ~30% chorych [7]. Są to niespecyficzne dla nerki objawy (wywoływane przez substancje produkowane przez nowotwór), takie jak:

- hiperkalcemia – występuje u 20% chorych
- spadek masy ciała, gorączka lub stany podgorączkowe – gorączka występuje u 20–30% pacjentów
- anemia
- poliglobulia – występuje u 1–8% chorych
- nadciśnienie tętnicze – występuje u 20–40% chorych, rozwija się wskutek wydzielania reniny przez komórki guza, ucisku miąższu nerek lub moczowodów, obecności przetoki tętniczo-żylny, policytemii

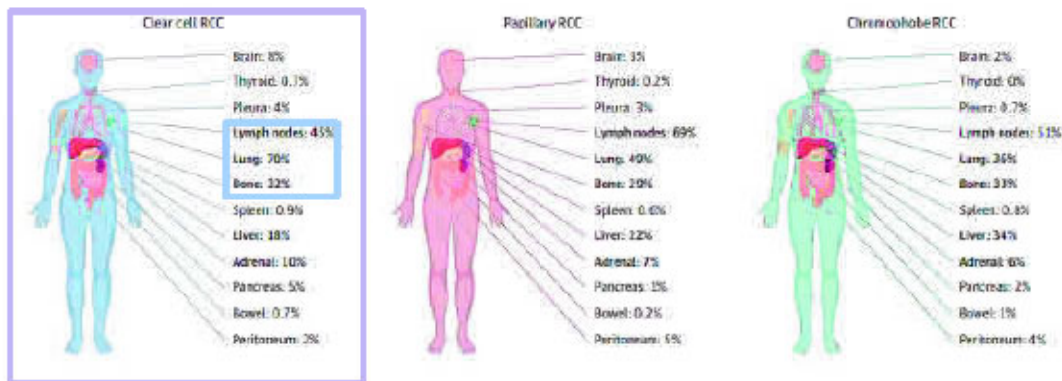
- podwyższony poziom OB
- zaburzenie czynności wątroby (zespół Stauffera)
- zaburzenia endokrynologiczne (podwyższony poziom hCG – klinicznie objawia się jako mlekotok; podwyższony poziom ACTH – klinicznie objawia się jako zespół Cushinga)
- skrobiawica – obecna u 3–8% chorych
- neuropatia – rzadka, opisywana w przypadku przerzutów.

Towarzyszące rakowi nerki zespoły paranowotworowe mogą być pierwszym objawem choroby lub mogą świadczyć o wznowie guza. Występowanie zespołów paranowotworowych nie wiąże się z obecnością przerzutów oraz gorszym rokowaniem [11].

Najczęstszymi miejscami przerzutów, według badania przeprowadzonego w latach 1998-2007 wśród 11 157 pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, były płuca (45%), następnie kości (30%) i węzły chłonne (22%). Przerzuty do wątroby odnotowano u 20% pacjentów, a przerzuty do mózgu wystąpiły u około 9% pacjentów [12].

W analizie przeprowadzonej na 10 105 pacjentach, wykazano różnice pomiędzy typem histologicznym raka nerki a umiejscowieniem przerzutów oraz prognozą. Badacze wykorzystali dane z bazy danych International mRCC Database Consortium (IMDC) dotyczące pacjentów z lat 2002-2019. Na raka jasnokomórkowego chorował 91,6%, raka brodawkowatego 6,6%, a raka chromofobowego 1,8% grupy [13].

Rysunek 1. Miejsca przerzutów raka nerkowokomórkowego (RCC) według podtypu histologicznego [13]



Lokalizacja przerzutów miała związek z medianą ogólnego czasu przeżycia. W przypadku raka jasnokomórkowego najczęstszymi lokalizacjami przerzutów były: płuca (70%), węzły chłonne (45%), kości (32%), jak również wątroba (18%) i nadnercza (10%). W raku jasnokomórkowym przerzuty do trzustki były związane z medianą czasu przeżycia równą 50 miesięcy, w przypadku węzłów chłonnych było to 21 miesięcy, kości 19 miesięcy, wątroby 18 miesięcy, mózgu 16,5 miesiąca, a opłucnej 16 miesięcy [13].

W przypadku raka brodawkowatego najczęstszymi lokalizacjami przerzutów były: węzły chłonne (69%), płuca (49%), kości i wątroba (po 22%), a przerzuty wiązały się najkrótszą medianą przeżycia w przypadku wątroby (12 miesięcy) i kości (11 miesięcy). W przypadku raka chromofobowego najczęstszymi lokalizacjami przerzutów były węzły chłonne (51%), płuca (36%) i wątroba (34%). Mediana przeżycia w przypadku węzłów chłonnych, kości, wątroby wynosiła ponad dwa lata, ale przerzuty do płuc wiązały się z medianą zaledwie 14 miesięcy [13].

### 2.5.1. Czynniki rokownicze

Ogólne czynniki rokownicze wpływające na stan chorych:

- stan ogólny (PS, performance score)
- obecność objawów nowotworu (gorączka, utrata masy ciała)
- zespołów paraneoplastycznych
- otyłości
- odchyień w badaniach laboratoryjnych (niedokrwistość, trombocytoza, hiperkalcemia)
- uogólnionej reakcji zapalnej (CRP, C-reactive protein)
- NLR (stosunek neutrofilów do limfocytów; neutrophil–lymphocyte ratio) [25].

Na rokowanie u chorych na raka nerki mają wpływ czynniki anatomiczne, histologiczne, kliniczne i molekularne:

#### ❖ Czynniki anatomiczne

Objęte są klasyfikacją TNM (Rozpoznanie choroby) i stanowią obecnie najbardziej przydatny czynnik rokowniczy [3, 14].

#### ❖ Czynniki histologiczne

Do czynników histologicznych zaliczamy:

- stopień zróżnicowania złośliwości komórkowej guza według Fuhrmana (G – grading)
- rodzaj utkania komórkowego raka
- obecność struktur mięsakowych
- nacieki naczyniowe
- obecność martwicy guza oraz
- naciek na układ zbiorczy nerki [3, 14].

Fuhrman, przyjął kryteria oparte na budowie jąder komórkowych, dzieląc typy jąder na 4 grupy. Od najbardziej uporządkowanych - G1, do najbardziej przebudowanych z obecnością patologicznych jąder - G4 [14]. Jednak na spotkaniu konsensusowym w 2012 r. Międzynarodowe Towarzystwo Patologii Urologicznej (*The International Society of Urological Pathology*, ISUP) zaleciło zastąpienie systemu klasyfikacji Fuhrmana nowym systemem klasyfikacji, ISUP 1-4, do klasyfikacji raka jasnokomórkowego i raka brodawkowatego. Na spotkaniu konsensusowym zalecono, aby nie włączać chromofobowego RCC (chrRCC) do nowego systemu [15].

#### ❖ Czynniki kliniczne

Oceniając stan kliniczny (sprawność) pacjenta najczęściej korzystamy ze skali Karnofskiego lub oceny sprawności klinicznej pacjenta stosowanej przez *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG). Są to skale, pozwalające określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową [14].

Do najczęściej stosowanych skal do oceny stanu sprawności pacjentów należy skala sprawności wg *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) przedstawiona poniżej.

Tabela 8. Stan sprawności wg ECOG [31]

Skala ECOG	
0	Prawidłowa sprawność, zdolność do wykonywania normalnych czynności bez ograniczeń
1	Obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i zdolność wykonywania lekkiej pracy

2	Zdolność wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, konieczność spędzania w łóżku mniej niż połowy dnia
3	Ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, konieczność spędzania w łóżku więcej niż połowy dnia
4	Konieczność spędzania w łóżku całego dnia, konieczność stałej opieki z powodu choroby
5	Zgon

W tabeli poniżej opisano skalę sprawności według Karnofsky'ego [17]

Tabela 9. Skala sprawności według Karnofsky'ego [17]

Stopień sprawności	Definicja
100	Stan prawidłowy, nieobecność dolegliwości i objawów choroby
90	Stan prawidłowej aktywności, obecność niewielkich dolegliwości oraz objawów choroby
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
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do spełniania większości codziennych potrzeb
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
30	Stan poważnej niewydolności oraz obecność wskazań do hospitalizacji
20	Stan poważnej choroby oraz bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia
0	Zgon

#### ❖ Czynniki molekularne

Wiele czynników molekularnych jest badanych pod kątem przydatności klinicznej w prognozowaniu przebiegu raka nerki. Zalicza się do nich (m.in. anhidraza węglanowa 9, CD10, cytokeratyna 7, racemaza alfa-metylacyl-CoA, CD117 [3, 19].

#### 2.5.1.1. Uogólniony rak nerkowokomórkowy

##### Czynniki prognostyczne w uogólnionym raku nerkowokomórkowym

W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (*International Metastatic RCC Database Consortium*). Należy jednak pamiętać, że w ramach większości terapii systemowych dostępnych w Polsce kwalifikacja do leczenia opiera się na starszych kryteriach MSKCC (*Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Dokładność skal została zwalidowana, ale należy pamiętać, że skala MSKCC powstała na bazie danych dotyczących skuteczności stosowania interferonu alfa (IFN-a), a skala IMDC - na

podstawie danych dotyczących stosowania terapii antyangiogennych, stąd ich charakter może nie nadążać za szybko zmieniającym się obrazem leczenia uogólnionego raka nerki [25].

### 2.5.1.2. Podejście do ocena rokowania

Do oceny rokowania pacjentów z rakiem nerki stworzono czynniki prognostyczne i wykresy umożliwiające szybkie wykonywanie przybliżonych obliczeń, które uwzględniają czynniki prognostyczne.

Systemy stosowane do oceny rokowania to:

- UISS - zintegrowana klasyfikacja zaawansowania choroby wg UCLA (ang. *University of California Los Angeles Integrated Staging System*)
- SSIGN - stopień zaawansowania nowotworu, rozmiar, stopień i stopień martwicy – (ang. *Stage Size Grade Necrosis*)
- Pooperacyjny nomogram Karakiewicza (ang. *Postoperative Karakiewicz's nomogram*)
- Skala MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*)
- Skala IMDC (ang. *International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium*).

Poniżej przedstawiono pooperacyjny nomogram Karakiewicza, skalę MSKCC, opracowaną na podstawie badań nad IFN- $\alpha$  oraz skalę IMDC opracowaną na podstawie badań nad TKI-VEGFR [25].

Nomogram pooperacyjny Karakiewicza (ang. *Postoperative Karakiewicz's nomogram*) jest to narzędzie prognostyczne, które wykorzystuje kombinację informacji klinicznych, takich jak: stadium nowotworu klinicznego (T), obecność przerzutów do węzłów chłonnych (N), przerzuty odległe (M), rozmiar guza (*Tumor size*), stopień zróżnicowania wg Fuhrmana (*Fuhrman grade*), klasyfikację objawów (*symptom S classification*) w celu dokładnego przewidzenia 1-, 2-, 5- i 10- letniego okresu przeżycia specyficznego dla pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym [18].

Nomogram pooperacyjny Karakiewicza [18] przedstawiono poniżej.

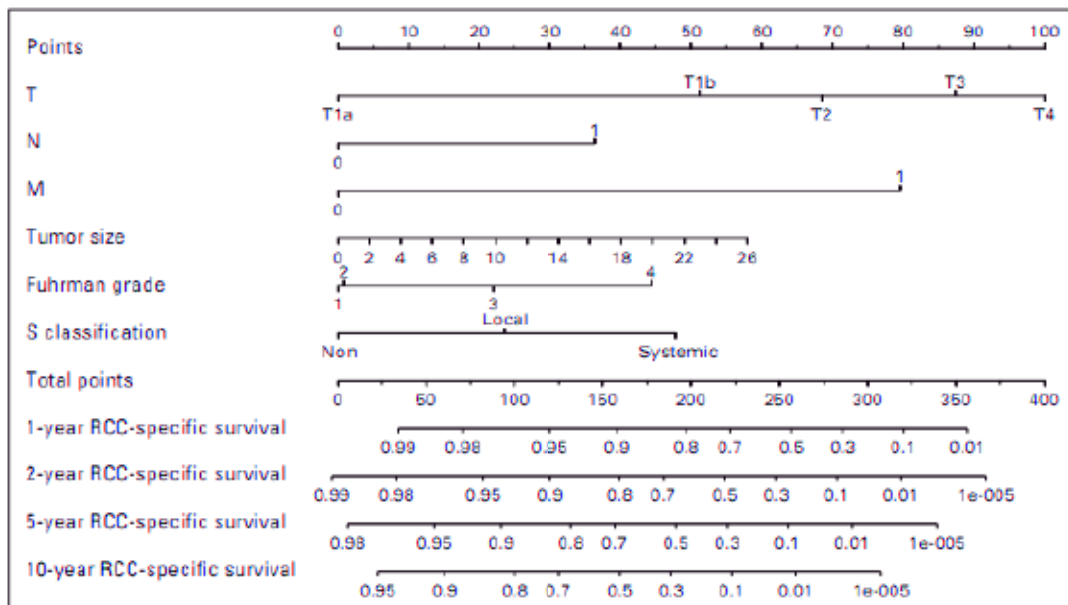


Tabela 10. Skala IMDC [25]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące); I linia vs II linia
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt;80%</li> <li>▪ Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt;1 roku</li> <li>▪ Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>▪ Skorygowane stężenie wapnia &gt;GGN</li> <li>▪ Liczba neutrofilii &gt;GGN</li> <li>▪ Liczba płytek &gt;GGN</li> </ul>	Korzystna: 0 czynników	43,2 vs 35,3
	Pośrednia: 1-2 czynniki	22,5 vs 16,6
	Niekorzystna: ≥3 czynniki	7,8 vs 5,4

Tabela 11. Skala MSKCC [25]

Czynniki ryzyka	Kategoria rokownicza	Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt;80%</li> <li>▪ Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt;1 roku</li> <li>▪ Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>▪ Skorygowane stężenie wapnia &gt;GGN</li> <li>▪ Stężenie dehydrogenazy mleczanowej &gt;GGN</li> </ul>	Korzystna: 0 czynników	30
	Pośrednia: 1-2 czynniki	14
	Niekorzystna: ≥3 czynniki	5

### 2.5.1.3. Czynniki rokownicze

Ocena histologiczna usuniętego guza ma duże znaczenie w określeniu rokowania i dalszego leczenia. ~60% chorych przeżywa około 5 lat, ale tylko <20% z przerzutami [3]. Wśród pacjentów, u których zdiagnozowano nowotwory nerki w latach 2000-2002 1-roczone wskaźniki przeżyć wynosiły 70,0% i 73,7% odpowiednio u mężczyzn i kobiet. W latach 2003-2005 wskaźnik przeżyć 1-roczych uległ nieznacznej poprawie: do 71,6% i 75,9% [3].

## 2.6. Przegląd wskaźników epidemiologicznych

Rak nerki jest 14. najczęściej występującym nowotworem na świecie. Jest to 9. najczęściej występujący nowotwór u mężczyzn i 14. najczęstszy nowotwór u kobiet [20].

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki [25].

Częstość występowania RCC we wszystkich stopniach zaawansowania wzrosła w ciągu ostatnich kilku lat, co przekłada się również na zwiększenie śmiertelności [8].



### 2.6.1. Dane światowe

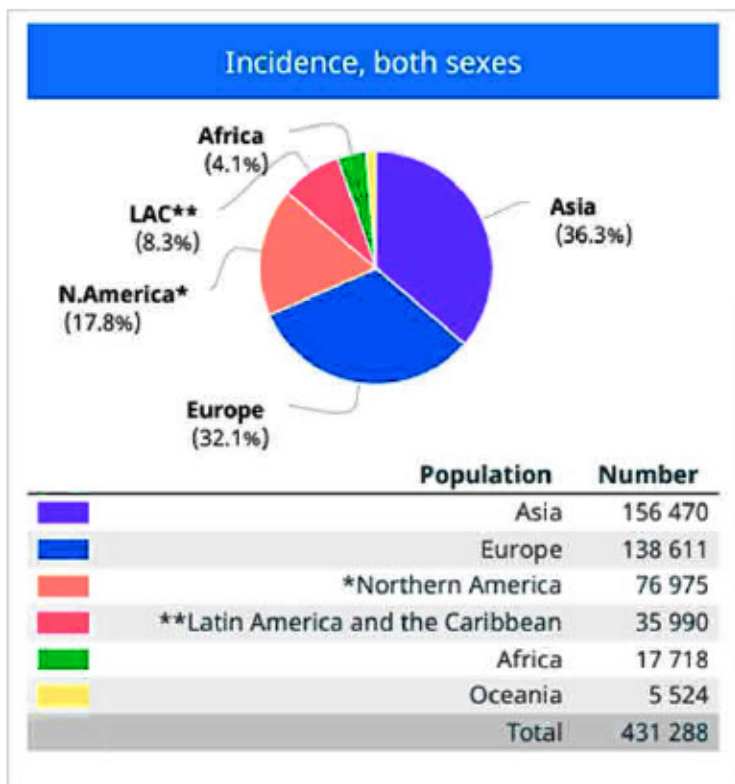
#### Chorobowość (ang. *prevalence*)

Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia [25].

#### Zapadalność (nowe przypadki, ang. *incidence*)

Zarówno w oparciu o dane przedstawione na stronie World Cancer Research Fund International [20], jak i dane z bazy GLOBOCAN [24], w 2020 roku odnotowano na świecie ponad 431,288 nowych przypadków raka nerki, w tym 271,294 wśród mężczyzn i 160,039 wśród kobiet.

Wykres 1 Zapadalność na raka nerki w zależności od rejonu geograficznego [24]



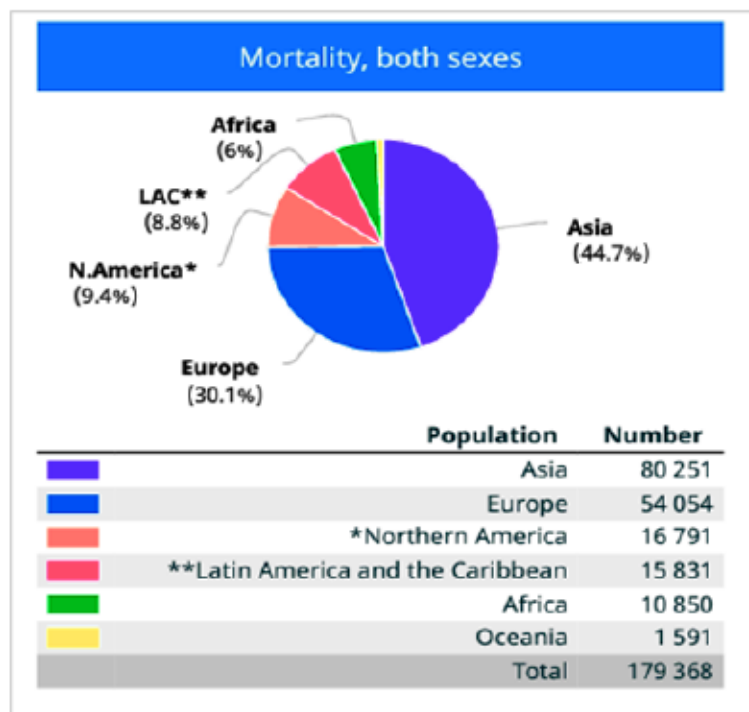
#### Śmiertelność (ang. *mortality*)

W oparciu o dane przedstawione przez World Cancer Research Fund International [20], jak i w GLOBOCAN całkowita globalna śmiertelność z powodu raka nerki w 2020 roku wyniosła 179,368, w tym zmarło 115,600 mężczyzn i 63,768 kobiet [24].

Według literatury u mężczyzn diagnozuje się raka nerkowokomórkowego niemal dwukrotnie częściej niż u kobiet – co odzwierciedla wskaźnik ryzyka względnego wynoszący około 1,7 dla mężczyzn w porównaniu do kobiet.

W około 1/3 przypadków rozpoznaje się przerzuty, a w 20-50% przypadkach nastąpi progresja do raka przerzutowego mimo wykonanej resekcji chirurgicznej [41]. W bazie World Cancer Research Fund International dokonano opisowej analizy statystyk zachorowalności i śmiertelności na RCC na świecie. Wzorce czasowe i geograficzne zostały zbadane przy użyciu współczynnika standaryzowanego względem wieku (ASR) wyrażonej na 100, 000. ASR są one sumaryczną miarą wskaźnika zachorowań, które występowałyby w populacji o standardowej strukturze wiekowej. Standaryzacja jest konieczna przy porównywaniu populacji różniących się pod względem wieku, ponieważ wiek ma duży wpływ na ryzyko śmierci z powodu raka. W opracowaniu World Cancer Research Fund International z 2020 roku najwyższy współczynnik zapadalności na świecie miała Litwa (14,5/100,000), następnie Czechy (14,4), najniższy zaś Francja (11,2). Najwyższy współczynnik śmiertelności na świecie w 2020 był na Słowacji (4,7), najniższy natomiast na Węgrzech (3,5) [20].

Wykres 2 Zgony na raka nerki; kobiety i mężczyźni [24]

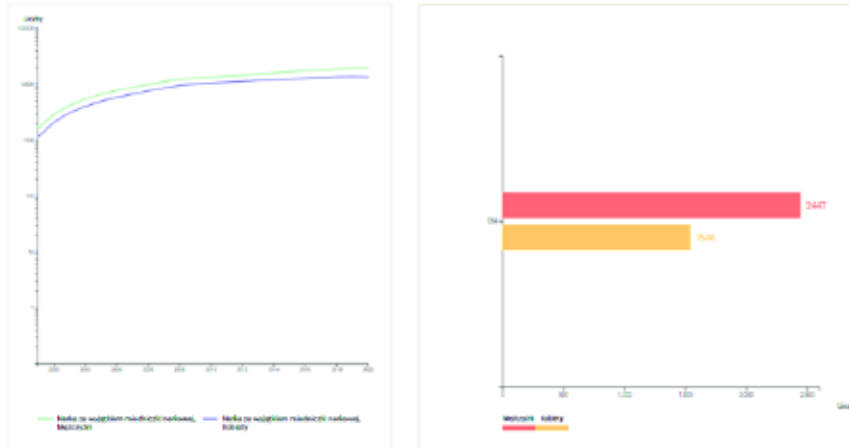


## 2.6.2. Dane polskie

### Chorobowość

Chorobowość, wg Krajowego Rejestru Nowotworów w przedziale 10 lat (2000-2020) wyniosła 19 167 przypadków u mężczyzn, oraz 13 511 przypadków u kobiet. W roku 2020 2447 przypadków wśród mężczyzn i 1546 wśród kobiet [42].

Wykres 3 Chorobowość na RCC w latach 2000-2020 wg KRN w podziale na płeć [42]



### Zachorowalność

W arkuszu informacyjnym KRN „Nowotwór nerki – 2019” [43] prognozowana liczba zachorowań w 2024 roku na raka nerki wśród mężczyzn wyniesie 3 854 przypadków, 2 448 – wśród kobiet, co da ogółem 6 302 przypadków.

Tabela 12. Zachorowalność z raportu KRN „Nowotwór nerki – 2019” [44]

Zachorowalność			
	Mężczyźni	Kobiety	Ogółem
Liczba przypadków w roku 2019	3214	2000	5214
Współczynnik surowy	17,3	10,1	13,6
Współczynnik standaryzowany (ASE)	19,7	9,7	14,1
Ryzyko skumulowane (do 74 lat)	1 z 7753	1 z 16111	-
Odszetek wśród wszystkich nowotworów złośliwych	3,8%	2,3%	3%
Prognozowana liczba przypadków w roku 2024	3854	2448	6302
Prognozowany współczynnik standaryzowany (ASE) dla 2024	21,6	10,9	15,6

### Zapadalność

W oparciu o dane KRN pochodzące z 2020 roku, liczba nowozdiagnozowanych przypadków raka nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (C64) wyniosła łącznie 4 525 (1 770 nowych przypadków wśród kobiet oraz 2 755 wśród mężczyzn) [42].

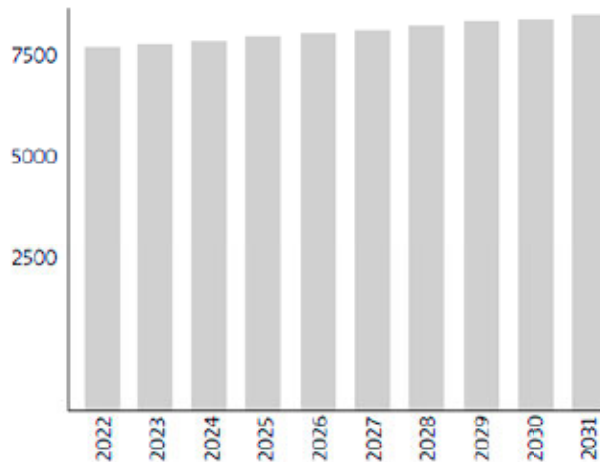
Tabela 13. Liczba zachorowań na raka nerki (C64) wg KRN w obu grupach płciowych w latach 2020 [44]

Kod nowotworu ▲	Liczba zachorowań	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane	Udział odsetkowy
C64	4 525	6,35	12,08	11,80	1,24	3,06

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) określa, ile zachorowań (zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW – Age Standardized World) i standardowej populacji Europy (ASE – European Standard Population 2013). Współczynnik surowy – liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

W raporcie „Rak nerki” [44] prognozuje się wzrost zapadalności rejestrowanej w latach 2022–2031 we wszystkich wariantach demograficznych dla grupy „Nerka”. W wariantcie „minimalnym” w 2022 r. zapadalność rejestrowana będzie wynosiła 7,8 tys. i do 2031 r. wzrośnie do 8,6 tys. (o 10,3%). Nieco mniejszy wzrost tego współczynnika zakłada wariant „maksymalny”: z 15,9 tys. w 2022 r. do 17,4 tys. w 2031 r. (wzrost o 9,4%). Wzrost na poziomie 9,2% zakłada zarówno wariant „zindywidualizowany”, jak i wariant „uśredniony” (z 12,0 tys. w 2022 r. do 13,1 tys. w 2031 r.). Dane dotyczące wariantu „minimalnego” przedstawione zostały poniżej.

Wykres 4 Prognozowana zapadalność na RCC [44]



## Śmiertelność

Wg KRN w Polsce w 2020 roku z powodu raka nerki umarło około 2 380 chorych (946 kobiet i 1434 mężczyzn) [42].

Tabela 14. Zgony (umieralność) na raka nerki (C64) wg KRN w obu grupach płciowych w latach 2020 [42]

Kod nowotworu ▲	Liczba zgonów	ASW	ASE	Wsp. surowy	Ryzyko skumulowane	Udział odsetkowy
C64	2 380	2,68	6,66	6,21	0,84	2,38

Standaryzowany wg wieku współczynnik zachorowalności (umieralności) określa, ile zachorowań (zgonów) wystąpiłoby w badanej populacji, gdyby struktura wieku tej populacji była taka sama jak struktura wieku populacji przyjętej za standard. Prezentowane dane odnoszą się do dwóch populacji standardowych: standardowej populacji świata (ASW – Age Standardized World) i standardowej populacji Europy (ASE – European Standard Population 2013); Współczynnik surowy – liczba zdarzeń (zachorowań lub zgonów) przeliczona na 100 tys. osób w badanej populacji.

Arkuszy informacyjny KRN „Nowotwór nerki – 2019” [43] prognozuje liczbę zgonów na raka nerki w roku 2024, która wyniesie 1 796 przypadków wśród mężczyzn, 1 079 – wśród kobiet, co da ogółem 2 875 przypadków.

Nie zidentyfikowano danych epidemiologicznych dotyczących pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki oraz komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC.

### 2.6.3. Wielkość populacji docelowej

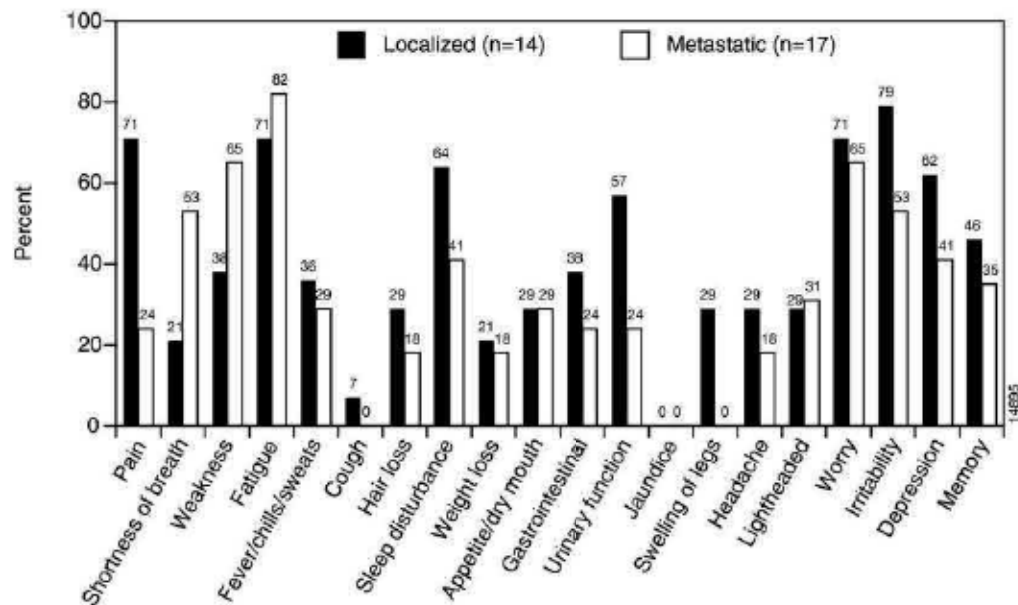


## 2.7. Obciążenie społeczno-ekonomiczne, jakość życia i niezaspokojone potrzeby

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest najczęstszym typem raka nerki i stanowi około 85% wszystkich jego nowotworów [45]. Biorąc pod uwagę postępy w leczeniu, takie jak terapie immunologiczne i podejścia celowane, ogólna liczba pacjentów wymagających specjalistycznej opieki rośnie. Ten ciągły rozwój podkreśla konieczność oceny i oszacowania kosztów generowanych przez osoby, które chorują na raka nerkowokomórkowego [47].

W badaniu *Harding 2007* [45] przedstawiono 86-punktowy kwestionariusz pilotażowy dotyczący objawów fizycznych i psychicznych pacjentów w rakiem nerkowokomórkowym. Wśród pacjentów z przerzutami (n=17) najczęściej zgłaszanymi objawami było zmęczenie (82%), osłabienie (65%), zmartwienie (65%), duszność (53%) oraz drażliwość (53%). Ponad 50% pacjentów w zlokalizowanym oraz przerzutowym stadium zgłaszała ból, osłabienie, zmęczenie, zaburzenia snu, częstsze oddawanie moczu, zmartwienie, drażliwość i depresję jako umiarkowane do bardzo istotnych. Na wykresie poniżej przedstawiono szczegółowe dane.

Wykres 5 Częstość występowania objawów u pacjentów w zlokalizowanym oraz przerzutowym stadium RCC [45]

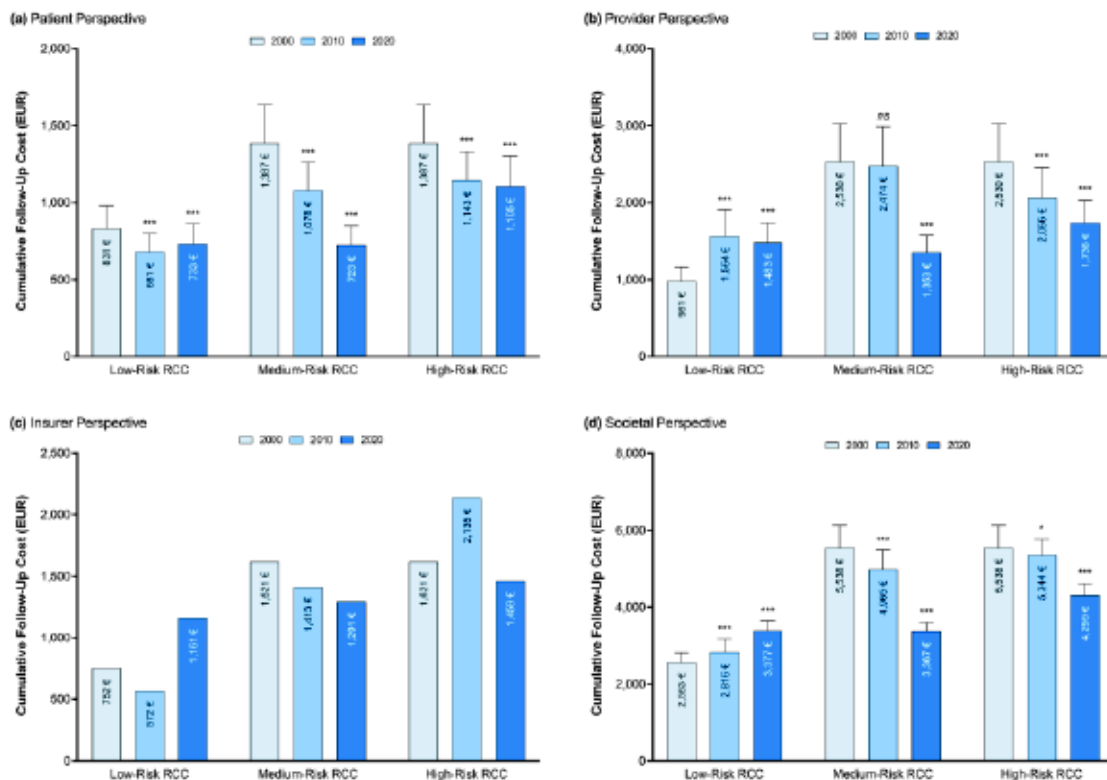


W badaniu *Hrishikes 2018* [46] oceniano obciążenie społeczno-ekonomiczne związane z rakiem nerkowokomórkowym (RCC) wśród osób starszych korzystających z ubezpieczenia Medicare w USA. W badaniu uwzględniono kohortę 10 392 pacjentów zdiagnozowanych w latach 2005-2013 oraz grupę kontrolną. Średni roczny koszt opieki zdrowotnej (ang. *total health care, THC*) związany z zachorowaniem na raka nerkowokomórkowego w zaawansowanym stadium wynosił 13 232 USD. W przypadku pacjentów

zdiagnozowanych w I-III, największym obciążeniem były koszt hospitalizacji (około 1500-3400 USD). W przypadku pacjentów w stadium IV największym obciążeniem był koszt leków na receptę (11 747 USD). Roczne obciążenie ekonomiczne związane z RCC dla Medicare oszacowano na 1,51 mld USD.

Ocena stratyfikowanego ryzyka 10-letniego obciążenia społeczno-ekonomicznego rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w Niemczech w latach 2000-2020 była celem badania *Michaeli 2022* [47]. W 2020 r. społeczne 10-letnie koszty na pacjenta wyniosły 3 367 EUR (95% CI: 3 003–3 692) dla pacjentów w pośrednim rokowaniu i 4 299 EUR (95% CI: 3 807–4 755) u pacjentów w niekorzystnym rokowaniu. Wydatki na opiekę w latach 2000–2020 w przypadku pośredniego oraz niekorzystnego rokowania RCC spadły odpowiednio o -39% oraz -22%, wzrosły natomiast o +32% w przypadku korzystnego rokowania. Stan ten można wyjaśnić zmianami wytycznych dotyczącymi wizyt lekarskich, badań i rutynowego obrazowania. Wykorzystanie zasobów dla zagrożonych pacjentów zostało przesunięte w kierunku bardziej zaawansowanego obrazowania, co z kolei zmniejszyło potrzebę konsultacji lekarz-pacjent. W 2020 roku pacjenci ponieśli 27%, dostawcy 43%, a ubezpieczyciele 35% kosztów związanych z leczeniem RCC. Zasoby te zostały wykorzystane na obrazowanie medyczne (52%), konsultacje lekarz-pacjent (31%), koszty podróży (17%) oraz badania krwi (1%). Na wykresie poniżej przedstawiono skumulowane 10-letnie koszty leczenia raka nerkowokomórkowego (EUR) na chorego z perspektywy pacjenta, dostawcy, ubezpieczyciela oraz z perspektywy społecznej.

Wykres 6. Skumulowane 10-letnie koszty obserwacji raka nerkowokomórkowego (EUR) na pacjenta według stratyfikacji ryzyka od (a) pacjenta, (b) dostawcy, (c) ubezpieczenia i (d) perspektywy społecznej. Wszystkie koszty zostały skorygowane o inflację z 2020 r. [47]



W badaniu Groot 2018 [76] oceniano jakość życia u pacjentów z przerzutowym RCC. W badaniu wzięli udział pacjenci zdiagnozowani od 2011 roku do czerwca 2013 z 25 szpitali w Holandii. W badaniu wzięło udział 87 z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Jakość życia pacjentów mierzona w skali EORTC (ang. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*) QLQ-C30 oraz w skali EQ-5D-5L. W kwestionariuszu EORTC QLQ-C30 uzyskanie wyższego wyniku dla skal funkcjonalnych oraz skali ogólnego stanu zdrowia oznacza wyższą jakość życia, natomiast im wyższy wynik w skalach objawowych, tym nasilenie objawów jest większe.

Średnia ogólna wartość dla stanu zdrowia w skali EORTC QLQ-C30 wynosiła 67 (SD=19). Pacjenci doświadczali przede wszystkim problemów z pełnieniem ról społecznych (tj. wykonywaniem codziennych czynności i wykonywaniem zajęć w czasie wolnym). Rzadziej występowały problemy z funkcjonowaniem emocjonalnym (tj. uczucie napięcia, rozdrażnienia, depresji lub zamartwienia) i poznawczym (tj. koncentracja i zapamiętywanie). Najczęściej zgłaszanymi objawami były wśród pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym były: zmęczenie, ból, bezsenność i duszność. Stwierdzono statystycznie istotną różnicę między ogólną oceną stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 przed i po progresji choroby ( $p=0,022$ ). Średnia użyteczność EQ-5D pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym wynosiła 0,74 (SD=0,19), dla porównania średnia użyteczność w populacji holenderskiej w wieku od 60 do 69 lat wynosiła 0,84 (SD=0,18). Zarówno przed, jak i po progresji choroby, większość problemów dotyczyła mobilności, wykonywania codziennych czynności a także doświadczania bólu i dyskomfortu. Kluczowymi czynnikami obniżającymi jakość życia u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym są objawy chorobowe, które nasilają się wraz z postępowaniem choroby.

Tabela 15. Jakość życia związana ze zdrowiem na podstawie skal EQ-5D i QLQ-C30 u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (mRCC)

Punkt końcowy Średnia (SD)	Pacjenci z przerzutowym RCC	Przed progresją choroby	Po progresji choroby
	N=87 (304 obserwacje)	N=81 (246 obserwacji)	N=27 (58 obserwacji)
<b>EQ-5D</b>			
Użyteczność	0,74 (0,19)	0,75 (0,19)	0,66 (0,30)**
<b>EORTC QLQ-C30</b>			
<i>Skale funkcyjne (ang. functional scales)</i>			
Ogólna ocena stanu zdrowia/jakości życia	67 (19)	69 (19)	61 (22)***
Funkcjonowanie fizyczne	69 (23)	71 (23)	62 (29)
Pełnienie ról społecznych	59 (28)	61 (29)	52 (33)
Funkcjonowanie emocjonalne	79 (16)	80 (18)	73 (19)
Funkcjonowanie poznawcze	80 (20)	80 (22)	76 (22)
Funkcjonowanie społeczne	76 (22)	78 (22)	67 (28)
<i>Objawy (ang. symptoms scales)</i>			
Zmęczenie	41 (25)	39 (27)	48 (30)
Nudności i wymioty	12 (17)	13 (20)	10 (12)
Ból	29 (24)	27 (24)	34 (30)
Duszność	24 (24)	23 (24)	29 (34)
Bezsennność	28 (26)	26 (27)	35 (31)

Punkt końcowy Średnia (SD)	Pacjenci z przerzutowym RCC	Przed progresją choroby	Po progresji choroby
	N=87 (304 obserwacje)	N=81 (246 obserwacji)	N=27 (58 obserwacji)
Utrata apetytu	19 (26)	18 (25)	22 (32)
Zaparcia	10 (17)	9 (17)	12 (21)
Biegunka	20 (26)	19 (27)	22 (26)
Trudności finansowe	10 (18)	9 (18)	8 (21)

\*\*Średnia użyteczność EQ-5D tych pacjentów przed progresją choroby (n = 21) wynosiła 0,76 (SD=0,23). \*\*\*Średnia ocena stanu zdrowia EORTC QLQ-C30 tych pacjentów przed progresją choroby (n = 21) wynosiła 69 (SD=20)

Podsumowując, pomimo obniżenia kosztów z perspektywy pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC pacjenci ci nadal generują wysokie koszty społeczno-ekonomiczne [47, 48]. Chorzy z rakiem nerkowokomórkowym wymagają zindywidualizowanych, opartych na dowodach i objętych ubezpieczeniem harmonogramów obserwacji, które umożliwią im wczesne wykrycie skutków ubocznych, przerzutów i wtórnych nowotworów złośliwych [47]. W leczeniu nowotworów złośliwych, w tym raka nerki skutki uboczne istotnie ograniczają samodzielność i niezależność pacjenta, często też zagrażając jego zdrowiu, a nawet życiu [44].

W zidentyfikowanych powyższej badaniach podkreślono różnorodne dolegliwości oraz niezaspokojone potrzeby pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym w zakresie zarówno dostępu jak i kosztów diagnostyki oraz późniejszej terapii. Pomimo dużej liczby dostępnych obecnie alternatyw leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, opłacalność i wpływ na budżet wielu nowych leków pozostają nieznane [48].

W sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w raku nerki powstała Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) oraz program „Koncepcja organizacji i funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej”.

Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO) [49] jest kompleksowym programem walki z rakiem. Powstała jako odpowiedź na wzrastającą liczbę zachorowań na choroby nowotworowe w Polsce. Narodowa Strategia Onkologiczna przewidziana na lata 2020–2030 ma doprowadzić do kompleksowych zmian w polskiej onkologii. Zakłada poprawę wczesnej wykrywalności i skuteczności leczenia nowotworów oraz równy dostęp do najnowszych metod terapii [52]. Realizacja Narodowej Strategii Onkologicznej umożliwi odwrócenie niekorzystnych trendów takich jak fragmentacja opieki, rozproszenie świadczeń i ośrodków onkologicznych, które dotychczas wpływały na jakość leczenia onkologicznego, a co za tym idzie zwiększa szanse pacjentów na wyjście z choroby nowotworowej [50]. Umożliwi także obniżenie kosztów wynikających z obciążenia pacjentów chorobami nowotworowymi [3].

Program „Koncepcja organizacji i funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej” [53] zakłada wprowadzenie zmian w zakresie organizacji opieki onkologicznej. Celem KSO jest:

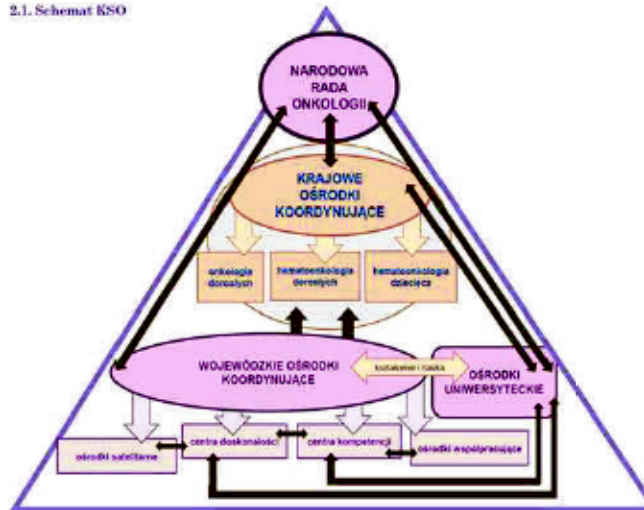
- postawienia możliwie szybkiego i precyzyjnego rozpoznania
- zwiększenie wykrywalności nowotworów we wczesnych stadiach
- właściwe kwalifikowanie chorych do określonej metody leczniczej i leczenia skojarzonego
- zastosowanie optymalnych procedur terapeutycznych o kompleksowym charakterze i odpowiedniej jakości
- zmniejszenie liczby powikłań, a w konsekwencji poprawę wyników leczenia



- wprowadzone jednolitych standardów diagnostyki i leczenia, niezależnie od miejsca zamieszkania pacjenta w celu uzyskania poprawy rokowania i jakości życia chorych
- wydłużenie 5-letnich przeżyć
- obniżenie umieralności.

Wykres 7 Schemat Krajowej Sieci Onkologicznej [54]

2.1. Schemat KSO



Stowarzyszenie Polskiej Grupy Raka Nerki opracowało raport „Rak nerkowokomórkowy - epidemiologia i leczenie. Zmiany i rekomendacje w opiece nad pacjentem z rakiem nerki” [72] dotyczący zmian w leczeniu chorych z rakiem nerki. Dokument stanowi zbiór najważniejszych informacji dotyczących rozpowszechnienia choroby oraz zagrożenia społecznego z jej strony. To zbiór rekomendowanych przez polskie i zagraniczne towarzystwa naukowe zaleceń terapeutycznych raka nerki [73].

## 2.8. Aktualne postępowanie medyczne

Leczenie raka nerkowokomórkowego może przebiegać radykalnie lub nieradykalnie [7].

### Leczenie radykalne

Leczenie radykalne możliwe jest w stadium I, II i III. Wykonuje się nefrektomię radykalną techniką tradycyjną lub laparoskopową minimalnie inwazyjną, usuwając nerkę z torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem i okolicznymi węzłami chłonnymi.

U wybranych chorych (guz <4 cm w obrębie bieguna nerki bądź obwodowo lub konieczność zachowania nerki zajętej procesem nowotworowym) stosuje się operację nerkooszczędzającą, tj. doszczętne usunięcie guza z pozostawieniem niezmięnionej części nerki [7].

### Leczenie nieradykalne

- I. **Paliatywne leczenie chirurgiczne:** rozważa się, gdy doszczętne usunięcie guza nie jest możliwe, a duży guz lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną krwawienia (krwiomoczu) lub powikłań ze strony innych narządów.
- II. **Ablacja mikrofalowa lub energią o częstotliwości radiowej:** w przypadku guza nerki <3 cm u chorych z licznymi obciążeniami ogólnymi.

- III. **Embolizacja tętnicy nerkowej:** jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub zabieg paliatywny; celem jest zahamowanie krwiomoczu, zmniejszenie masy guza i ograniczenie krążenia obocznego.
- IV. **Ablacja mikrofalowa lub energią o częstotliwości radiowej:** w przypadku guza nerki <3 cm u chorych z licznymi obciążeniami ogólnymi.
- V. **Leczenie systemowe:** klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna u zdecydowanej większości chorych. Nowe leki (*inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych* [kabozantynib, sunitynib, sorafenib, pazopanib i aksytynib, lenwatynib, tiwozanib], *inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR* [temsylolimus i ewerolimus], *przeciwciała monoklonałne anti-VEGF* [bewacyzumab], *inhibitory PD-1* [pembrolizumab, niwolumab, ipilimumab]) poprawiły rokowanie w zaawansowanej postaci RCC (wydłużenie mediany czasu przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby). Leki te stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu, w zależności od typu histologicznego raka nerki oraz grupy ryzyka [7].

### 2.8.1. Rak nerkowokomórkowy (RCC)

#### 2.8.1.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej (PTOK 2022)

Zgodnie z wytycznymi PTOK 2022 [25] w pierwszej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego RCC stosuje się:

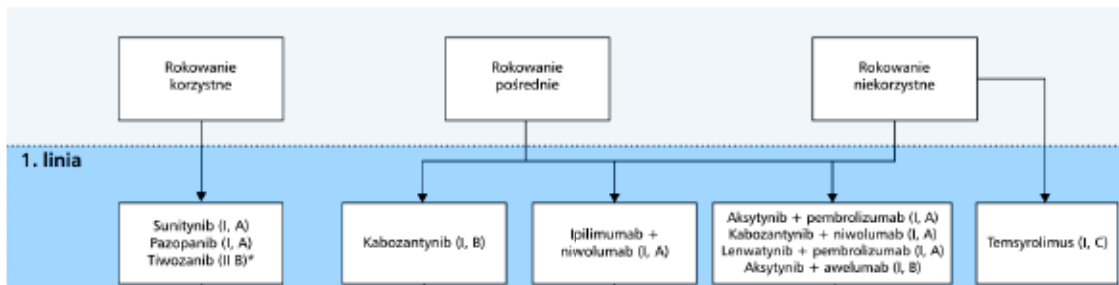
#### Inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR:

- o **Sunitynib** – pierwszy lek, który okazał się bardziej skuteczny od IFN-alfa (IFN-alfa obecnie posiada znaczenie historyczne – nie jest opcją rekomendowaną w leczeniu RCC).
- o **Sunitynib, Pazopanib** - RCC o dobrym i pośrednim rokowaniu (IA) lub u pacjentów o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu do kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz (IB).
- o **Tiwozanib** – chory z jasnokomórkowym RCC oraz korzystnym rokowaniem (IIB).
- o **Kabozantynib** – bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na RCC z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania, nie udowodniono jednak wpływu na OS (IA) lub u pacjentów z RCC i przeciwwskazaniem do stosowania inhibitorów punktów kontrolnych.
- o **Temsylolimus** – opcja leczenia u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem RCC, korzyści kliniczne z terapii są ograniczone (IC).

#### Inhibitory punktów kontrolnych i/lub inhibitorami kinaz tyrozynowych:

- o **Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem** u chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC [korzystne efekty terapii względem sunitynibu (IA)];
- o Skojarzenie **niwolumabu z kabozantynibem (IA)**, **pembrolizumab z aksytynibem (IA)** oraz **pembrolizumab z lenwatynibem (IB)** skuteczniejsze opcje terapeutyczne względem pacjentów leczonych sunitynibem;
- o Skojarzenie **pembrolizumabu z aksytynibem (IA)**, **niwolumabu z kabozantynibem (IA)** oraz **pembrolizumabu z lenwatynibem (IA)** w porównaniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamiennie poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia;
- o Skojarzenie **pembrolizumab z aksytynibem lub niwolumabu z kabozantynibem** – RCC o korzystnym rokowaniu (IIB).

Wykres 8. Leczenie systemowe raka jasnokomórkowego w stadium zaawansowanym [25]



Poniżej przedstawiono poziomy dowodów naukowych oraz kategorie rekomendacji.

Tabela 16. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej

Poziomy jakości dowodów naukowych	Kategorie rekomendacji
I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją	A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej
II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych	B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej
III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych	C — wskazania określane indywidualnie
IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów	

### 2.8.1.2. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Urologicznego 2019 (PTU)

#### Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki [30]

Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być **cytoredukcyjna nefrektomia**, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi **ipilimumab**, **niwolumab** **interferon alfa**, **bewacyzumab** oraz **interleukinę 2**. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z **inhibitorami kinazy tyrozynowej** (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatyinib, tywozanib) oraz **inhibitory mTOR** (tensyrolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC).

Podsumowując, polskie wytyczne u pacjentów:

z jasnokomórkowym RCC w pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu zalecają stosowanie:

- kabozantynibu (IB) lub
- ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem (IA), a także
- pembrolizumabu w skojarzeniu z aksytynibem (IA),
- niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem (IA) oraz

- pembrolizumabu w skojarzeniu z lenwatynibem (IA) oraz
- aktytynibu z awelumabem (IB).

W niekorzystnym rokowaniu rekomendowaną opcją terapeutyczną jest:

- temsyrolimus, jednak korzyści kliniczne z terapii są ograniczone (IC).

Niniejsze wytyczne nie rekomendują systemowego leczenia uzupełniającego (IA) u chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego. PTOK nie rekomenduje również stosowania aktytynibu w monoterapii w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

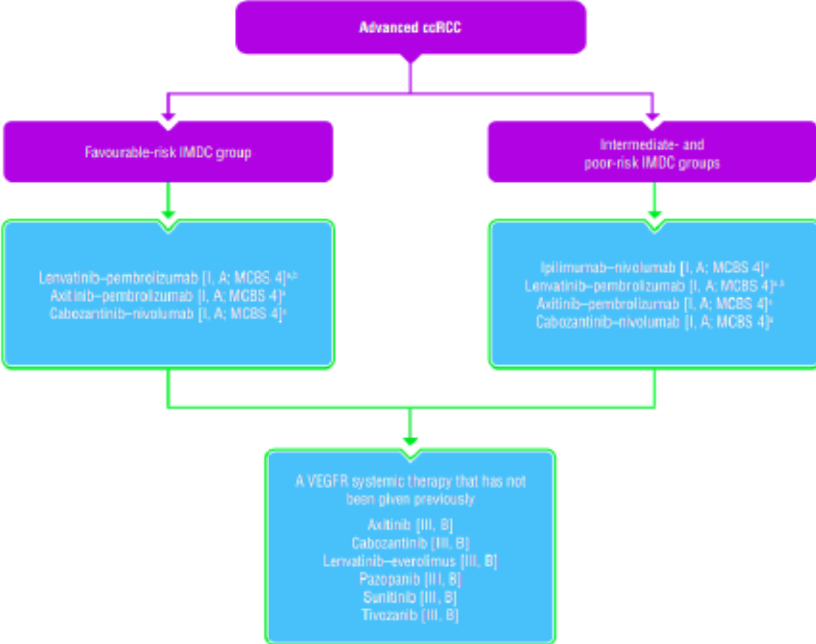
### 2.8.2. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej

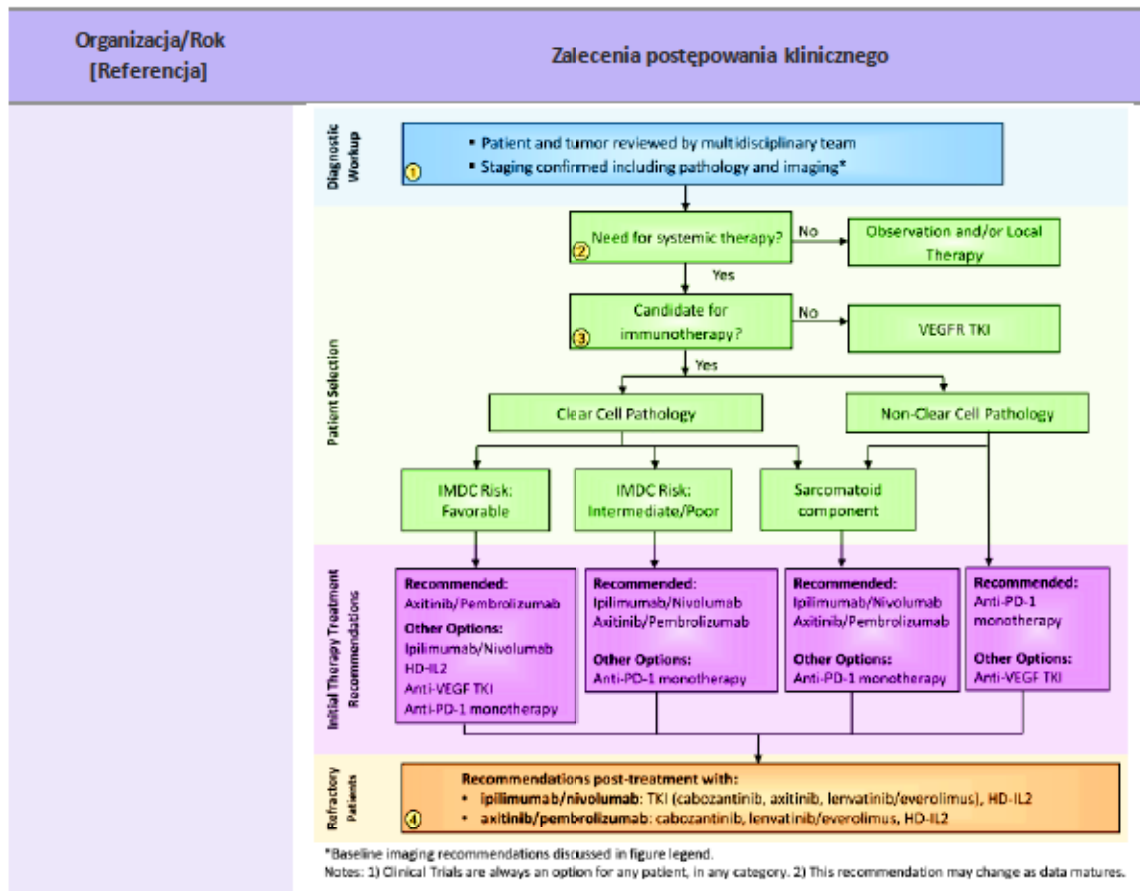
Poniżej w tabeli zaprezentowano zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC)

Tabela 17. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC)

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego									
European Association of Urology (EAU) 2023 [27]	Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Urologicznego zalecają stosowanie : <ul style="list-style-type: none"> <li>• niwolumabu z kabozantynibem (1b),</li> <li>• pembrolizumabu z aktytynibem (1b),</li> <li>• pembrolizumabu z lenwatynibem (1b) oraz</li> <li>• niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem (1b)</li> </ul> u chorych pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem cc-mRCC.									
	Jako alternatywną opcję u pacjentów, którzy nie tolerują inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego zaleca się stosowanie kabozantynibu (2a), sanitynibu (1b) oraz pazopanibu w monoterapii.									
	<table border="1"> <tr> <td></td> <td>Standard of Care</td> <td>Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors</td> </tr> <tr> <td>IMDC favourable risk</td> <td>nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]</td> <td>sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]</td> </tr> <tr> <td>IMDC intermediate and poor risk</td> <td>nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]</td> <td>cabozantinib* [2a] sunitinib*[1b] pazopanib* [1b]</td> </tr> </table>		Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors	IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]	IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib*[1b] pazopanib* [1b]
		Standard of Care	Alternative in patients who can not receive or tolerate immune checkpoint inhibitors							
IMDC favourable risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b]	sunitinib* [1b] pazopanib* [1b]								
IMDC intermediate and poor risk	nivolumab/cabozantinib [1b] pembrolizumab/axitinib [1b] pembrolizumab/lenvatinib [1b] nivolumab/ipilimumab [1b]	cabozantinib* [2a] sunitinib*[1b] pazopanib* [1b]								
*pazopanib tylko w przypadku pacjentów z pośrednim rokowaniem Kategorie rekomendacji: 1b – na podstawie jednego randomizowanego badania III fazy 2a – na podstawie dobrze zaprojektowanego badania bez randomizacji lub analizy podgrup randomizowanego badania kontrolowanego										
National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2022 [28]	Wytyczne NCCN zalecają stosowanie aktytynibu z pembrolizumabem (kat. 1), kabozantynibu z niwolumabem (kat. 1) oraz lenwatynibu z pembrolizumabem (kat 1.) u chorych z korzystnym lub pośrednim/niekorzystnym rokowaniem ccRCC oraz kabozantynib w monoterapii u pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem ccRCC.									

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego			
	Ryzyko	Preferowane schematy leczenia	Inne zalecane schematy leczenia	Przydatne w pewnych okolicznościach
	Korzystne rokowanie RCC	- Aktytynib + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynib + niwolumab (kat. 1) - Lenwatynib + pembrolizumab (kat. 1.)	- Aktytynib + awelumab - Kabozantynib (kat. 2B) - Ipilimumab + niwolumab - Pazopanib - Sunitynib	- Aktywny nadzór - Aktytynib (kat. 2B) - IL-2d w dużych dawkach (kat. 2B)
	Pośrednie lub niekorzystne rokowanie RCC	- Aktytynib + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynib + niwolumab (kat. 1) - Ipilimumab + niwolumab (kat. 1) - Lenwatynib + pembrolizumab (kat. 1) - Kabozantynib	- Aktytynib + awelumab - Pazopanib - Sunitynib	- Aktytynib (kat. 2B) - IL-2d w dużych dawkach (kat. 3) - Temezirolimus (kat. 3)
	Kategorie rekomendacji: Kategoria 1: W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2A: W oparciu o dowody niższego poziomu, istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 2B: W oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia. Kategoria 3: W oparciu o dowolny poziom dowodów, brak zgody NCCN na stosowanie interwencji.			
European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021 [26]	ESMO u chorych z zaawansowanych ccRCC zaleca stosowanie: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibitorów kinaz tyrozynowych VEGFR: Sunitynib, pazopanib, tiwozanib, aktytynib, kabozantynib, temsyrolimus – (rekomendacja IIIB) – korzystne, pośrednie lub niekorzystne rokowanie RCC</li> <li>• Inhibitorów punktów kontrolnych i/lub kinaz tyrozynowych: Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem u chorych z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem RCC [korzystne efekty terapii względem sunitynibu (IA)]</li> </ul> Skojarzenie niwolumabu z kabozantynibem (IA), pembrolizumab z aktytynibem (IA) oraz pembrolizumab z lenwatynibem (IA) skuteczniejsze opcje terapeutyczne względem pacjentów leczonych sunitynibem – korzystne, pośrednie lub niekorzystne rokowanie RCC			

Organizacja/Rok [Referencja]	Zalecenia postępowania klinicznego
	 <p><b>Advanced ccRCC</b></p> <p><b>Favourable-risk IMDC group</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Lenvatinib–pembrolizumab [I, A; MCBS 4]<sup>1,2</sup></li> <li>Axitinib–pembrolizumab [I, A; MCBS 4]<sup>3</sup></li> <li>Cabozantinib–nivolumab [I, A; MCBS 4]<sup>4</sup></li> </ul> <p><b>Intermediate- and poor-risk IMDC groups</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ipilimumab–nivolumab [I, A; MCBS 4]<sup>5</sup></li> <li>Lenvatinib–pembrolizumab [I, A; MCBS 4]<sup>1</sup></li> <li>Axitinib–pembrolizumab [I, A; MCBS 4]<sup>3</sup></li> <li>Cabozantinib–nivolumab [I, A; MCBS 4]<sup>4</sup></li> </ul> <p><b>A VEGFR systemic therapy that has not been given previously</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib [III, B]</li> <li>Cabozantinib [III, B]</li> <li>Lenvatinib–everolimus [III, B]</li> <li>Pazopanib [III, B]</li> <li>Sunitinib [III, B]</li> <li>Tivozanib [III, B]</li> </ul> <p><b>Kategorie rekomendacji:</b></p> <p><b>I</b> – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją</p> <p><b>II</b> – Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych</p> <p><b>III</b> – Dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych</p> <p><b>IV</b> – Dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w klinicznej praktyce i/lub opiniach ekspertów</p> <p><b>A</b> – Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><b>B</b> – Wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w klinicznej praktyce</p> <p><b>C</b> – Wskazania określone indywidualnie</p>
<p><i>The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) 2019 [29]</i></p>	<p>Wytyczne SITS wskazują, iż w przypadku jasnokomórkowego raka nerki z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem w ramach I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o rekomenduje się niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub pembrolizumab z aksytynibem;</li> <li>o można zastosować również: przeciwciała anty PD-1 w monoterapii.</li> </ul>



### 2.8.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej

Podsumowując, odnaleziono sześć dokumentów opisujących postępowanie terapeutyczne w I linii leczenia raka jasnokomórkowego, w tym polskie wytyczne dwóch organizacji (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2022 oraz Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku) oraz 4 dokumenty organizacji zagranicznych (European Association of Urology (EAU) z 2023 roku, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2022 roku European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2021 roku oraz The Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) z 2019).

W podsumowaniu wytycznych klinicznych nie uwzględniono wytycznych Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU) z 2019 roku, gdyż są one przedstawione ogólnikowo oraz dla szerszej niż wnioskowana populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki, tj. bez komponenty jasnokomórkowej.

Tabela 18. Dostępne opcje terapeutyczne w pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu ccRCC wraz z kategoriami rekomendacji zagranicznych wytycznych (ESMO 2021, EAU 2023, NCCN 2022, SITC 2019)

Rokowanie	Opcje terapeutyczne	PTOK 2022	EAU 2023	NCCN 2022	SITC 2019	ESMO 2021	5/5
Pośrednie/Niekorzystne	Kabozantynib	✓ (IB)	BD	✓ (kat. 1)	BD	BD	2/5
	Niwolumab z ipilimumabem	✓ (IA)	✓ (IB)	✓ (kat. 1)	✓	✓ (IA)	5/5
	Pembrolizumab z aktytynibem	✓ (IA)	✓ (IB)	✓ (kat. 1)	✓	✓ (IA)	5/5
	Niwolumab z kabozantynibem	✓ (IA)	✓ (IB)	✓ (kat. 1)	BD	✓ (IA)	4/5
	Pembrolizumab z lenwatynibem	✓ (IA)	✓ (IB)	✓ (kat. 1)	BD	✓ (IA)	4/5
	Aktytynib + awelumab	✓ (IB)	BD	BD	BD	BD	1/5
Niekorzystne	Temsyrolimus	✓ (IC)*	BD	BD	BD	BD	1/5

BD – brak danych;

\* terapia stosowana tylko w niekorzystnym rokowaniu;

IA - Dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub metaanalizy badań klinicznych z randomizacją; Wskazania potwierdzone jednoznacznie i bezwzględnie użyteczne w klinicznej praktyce; C- wskazania określone indywidualnie;

IB - na podstawie jednego randomizowanego badania III fazy;

kat. 1 - W oparciu o dowody wysokiego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia.

Analiza zarówno polskich jak i zagranicznych wytycznych wskazuje, iż wśród pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy leczenie skojarzone niwolumabu z ipilimumabem lub pembrolizumab z aktytynibem (rekomendacja w 5/5 wytycznych), niwolumabu z kabozantynibem lub pembrolizumabu z lenwatynibem (rekomendacja w 4/5 wytycznych).

Polskie wytyczne PTOK z 2022 roku oraz NCCN z 2022 roku wskazywały również kabozantynib w monoterapii jako jedną z opcji terapeutycznych w leczeniu niniejszego schorzenia. Polskie wytyczne jako jedyne zalecają również stosowanie temsyrolimusu w monoterapii w leczeniu pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w ccRCC, jednak korzyści z tej terapii są ograniczone klinicznie (IC).

Ponadto, zgodnie z wytycznymi EUA 2023r. oraz NCCN 2022r., wśród alternatywnych metod leczenia możliwych do zastosowania w populacji pacjentów z RCC o pośrednim oraz niekorzystnym rokowaniu wymieniany jest sunitynib oraz pazopanib, u osób z przeciwwskazaniem lub brakiem tolerancji na leki należące do inhibitorów punktów kontrolnych (wytyczne EUA 2023r.)



### 3. INTERWENCJA

#### 3.1. Informacje o interwencji ocenianej [21]

Ocenianą interwencję stanowi produkt leczniczy Opdivo® (substancja czynna: niwolumab), stosowany we wskazaniu rejestracyjnym, tj. w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO) w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. Należy zaznaczyć, iż populacja wnioskowana jest zawężona względem wskazania rejestracyjnego (pacjenci z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC).

Ponadto produkt leczniczy Opdivo® jest zarejestrowany w:

- monoterapii (NIVO) zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po wcześniejszym leczeniu u dorosłych;
- skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem RCC

Według klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej (ATC) lek należy do grupy farmakoterapeutycznej: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1 (Białko programowanej śmierci 1/ligand śmierci 1), kod ATC: L01FF01.

Wszystkie informacje dotyczące ocenianej interwencji zostały przedstawione na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Opdivo® (niwolumab) (ChPL; ostatnia aktualizacja na stronie EMA: 08 września 2023 r.) [21].

W tabeli poniżej zestawiono podstawowe informacje dotyczące wnioskowanego produktu leczniczego Opdivo®.

Tabela 19. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [21]

Informacje	Opdivo®
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory PD-1/PDL-1
Kod ATC	L01FF01
Nazwa handlowa	Opdivo 10 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy). Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki. Roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg.
Skład jakościowy i ilościowy	Każdy ml koncentratu zawiera 10 mg niwolumabu (jedna fiolka 4 ml zawiera 40 mg niwolumabu, jedna fiolka 10 ml zawiera 100 mg niwolumabu, jedna fiolka 12 ml zawiera 120 mg niwolumabu, jedna fiolka 24 ml zawiera 240 mg niwolumabu)
Wygląd produktu leczniczego	Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do jasnożółtego płyn, który może zawierać nieliczne jasne cząstki; roztwór ma pH około 6,0 i osmolalność około 340 mOsm/kg
Rodzaj i zawartość opakowania	<u>4 ml koncentratu</u> w fiolce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i ciemnoniebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę. <u>10 ml koncentratu</u> w fiolce 10 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i szarym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym).

Informacje	Opdivo®
	Opakowanie zawiera 1 fiolkę. <u>12 ml koncentratu</u> w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekanej z gumy butylowej) i niebieskim zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę. <u>24 ml koncentratu</u> w fiolce 25 ml (szkło typu I) z korkiem (powlekany z gumy butylowej) i czerwonym, matowym zamknięciem z uszczelnieniem typu "flip-off" (aluminiowym). Opakowanie zawiera 1 fiolkę.
Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	EU/1/15/1014/001 EU/1/15/1014/002 EU/1/15/1014/003 EU/1/15/1014/004
Pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w UE	19 czerwca 2015 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia	23 kwietnia 2020
Podmiot odpowiedzialny	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia

### 3.2. Mechanizm działania

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym (HuMAb), z klasy immunoglobulin G4 (IgG4), które wiąże się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokuje jego oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Niwolumab nasila odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączenia się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1. W modelach myszy syngenicznych zablokowanie aktywności receptora PD-1 powodowało zmniejszenie wzrostu guza [21].

Kabozantynib natomiast jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu [75].

Skojarzone działanie hamujące niwolumabu (anty-PD-1) i ipilimumabu (anty-CTLA-4) powoduje lepszą odpowiedź przeciwnowotworową w czerniaku z przerzutami. W mysich syngenicznych modelach nowotworów podwójna blokada PD-1 i CTLA-4 skutkowałą synergistycznym działaniem przeciwnowotworowym [21].

### 3.3. Pozostałe wskazania do stosowania (na podstawie ChPL)

**Czerniak:** niwolumab w monoterapii lub w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub przerzutowego) u dorosłych.

**Leczenie uzupełniające czerniaka:** niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego czerniaka z zajęciem węzłów chłonnych lub z przerzutami, u dorosłych po całkowitej resekcji.

**Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP):**

- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.
- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami niedrobnokomórkowego raka płuca po wcześniejszej chemioterapii u dorosłych.

**Złośliwy międzybłoniak opłucnej** (ang. *malignant pleural mesothelioma*, MPM): niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.

**Klasyczny chłoniak Hodgkina** (ang. *classical Hodgkin lymphoma*, cHL): niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) i leczeniu brentuksymabem z wedotyłą.

**Płaskonabłonkowy rak głowy i szyi** (ang. *squamous cell cancer of the head and neck*, SCCHN): niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, który uległ progresji podczas lub po zakończeniu terapii opartej na pochodnych platyny u dorosłych.

**Rak urotelialny:** niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnego raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny.

**Leczenie uzupełniające raka urotelialnego:** Niwolumab w monoterapii jest wskazany do leczenia uzupełniającego raka urotelialnego naciekającego błonę mięśniową (ang. *muscle invasive urothelial carcinoma*, MIUC) u dorosłych z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$ , z wysokim ryzykiem nawrotu po radykalnej resekcji MIUC.

**Rak jelita grubego w tym odbytnicy** (ang. *colorectal cancer*, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. *mismatch repair deficient*, dMMR) lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną (ang. *microsatellite instability-high*, MSI-H): niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie.

**Leczenie uzupełniające raka przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *oesophageal or gastro-oesophageal junction cancer*, OC lub GEJC):**

- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu uzupełniającym dorosłych pacjentów z rakiem przełyku lub połączenia żołądkowo-przełykowego, z chorobą resztkową, po wcześniejszej chemioradioterapii neoadiuwantowej (wnioskowane wskazanie 1).

**Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. *oesophageal squamous cell carcinoma*, OSCC):**

- Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  (wnioskowane wskazanie 2);
- Niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza  $\geq 1\%$  (wnioskowane wskazanie 2);
- Niwolumab w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym nieoperacyjnym, nawrotowym lub z przerzutami płaskonabłonkowym rakiem przełyku po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie i pochodnych platyny.

**Gruczolakorak żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastro-oesophageal junction*, GEJ) lub przełyku:** niwolumab w połączeniu z chemioterapią skojarzoną opartą na fluoropirymidynie i pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii HER-2 ujemnego, zaawansowanego lub z przerzutami gruczolakoraka żołądka, połączenia żołądkowo-przełykowego lub przełyku u dorosłych pacjentów, u których łączny wynik pozytywny (ang. *combined positive score*, CPS) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi  $\geq 5$  [21].

### 3.4. Zalecane dawkowanie i sposób podania we wnioskowanym wskazaniu

Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze, doświadczeni w leczeniu nowotworów. Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem Opdivo® na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem.

**Zarejestrowane wskazanie:** Opdivo® w skojarzeniu z kabozantynibem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów

Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę [21].

Tabela 20. Dawkowanie ocenianej interwencji (NIVO+CABO) [21]

Interwencja	Leczenie skojarzone (NIVO+CABO)
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut
Kabozantynib	40 mg raz na dobę

### 3.5. Środki ostrożności specyficzne dla choroby

#### Rak nerkowokomórkowy

##### Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Pacjenci z nieleczonymi przerzutami do mózgu, chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wyłączeni z badań klinicznych niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem. Z powodu braku danych, niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem należy stosować u tych grup pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie u każdego pacjenta.

U pacjentów z zaawansowanym RCC stwierdzono większą częstość występowania zwiększenia aktywności ALAT i AspAT stopnia 3. i 4. po podaniu niwolumabu z kabozantynibem w porównaniu do monoterapii niwolumabem (patrz ChPL punkt 4.8). Enzymy wątrobowe należy monitorować przed rozpoczęciem leczenia i okresowo w trakcie leczenia. Należy przestrzegać wytycznych dotyczących stosowania obu leków.

##### Niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem

Pacjenci z jakimikolwiek jednoczesnymi przerzutami do mózgu w wywiadzie, czynną chorobą autoimmunologiczną lub chorobami wymagającymi immunosupresji układowej byli wykluczeni z badań klinicznych z niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem. Z powodu braku danych, niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem należy stosować u tej grupy pacjentów z zachowaniem ostrożności, po dokładnym rozważeniu korzyści do ryzyka, indywidualnie dla każdego pacjenta [21].

### 3.6. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności

- **Identyfikowalność:** w celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.
- **Ocena ekspresji PD-L1:** w przypadku oceny ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ważne jest zastosowanie dobrze zwalidowanej i wiarygodnej metody.
- **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego:** działania niepożądane pochodzenia immunologicznego występowały częściej w przypadku podawania niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem niż niwolumabu w monoterapii. Większość działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego uległa poprawie lub ustąpiła po rozpoczęciu odpowiedniego leczenia doraźnego, w tym po podaniu kortykosteroidów lub modyfikacji leczenia. Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące więcej niż jednego układu organizmu mogą wystąpić jednocześnie.

W przypadku leczenia skojarzonego zgłaszano także działania niepożądane dotyczące serca i płuc, w tym zatorowość płucną. Należy stale monitorować pacjentów w celu wykrycia działań niepożądanych dotyczących serca i płuc oraz w celu wykrycia objawów podmiotowych, przedmiotowych i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych wskazujących na zaburzenia równowagi elektrolitowej i odwodnienie przed leczeniem oraz okresowo w czasie leczenia. Należy przerwać podawanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w przypadku zagrażających życiu lub nawracających ciężkich działań niepożądanych dotyczących serca i płuc.

Należy stale monitorować pacjentów (co najmniej przez 5 miesięcy od podania ostatniej dawki), ponieważ działania niepożądane związane ze stosowaniem niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem mogą wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia lub po jego zakończeniu. W przypadku działań niepożądanych podejrzewanych o związek z układem immunologicznym należy przeprowadzić

właściwą ocenę celem potwierdzenia etiologii lub wykluczenia innych przyczyn. Biorąc pod uwagę stopień nasilenia działania niepożądanego należy wstrzymać podawanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować kortykosteroidy. Jeśli zastosowano immunosupresję kortykosteroidami w celu leczenia działania niepożądanego, po wystąpieniu poprawy, należy rozpocząć stopniowe, trwające co najmniej 1 miesiąc, zmniejszanie dawek tych leków. Szybkie zmniejszanie dawek może doprowadzić do nasilenia lub nawrotu działania niepożądanego. W przypadku pogorszenia lub braku poprawy pomimo stosowania kortykosteroidów należy dołączyć leczenie immunosupresyjne inne niż kortykosteroidy.

Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia niwolumabem lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli pacjent otrzymuje immunosupresyjne dawki kortykosteroidów lub inne leczenie immunosupresyjne. U pacjentów otrzymujących leczenie immunosupresyjne należy stosować profilaktykę antybiotykową w celu zapobiegania zakażeniom oportunistycznym.

Należy trwale przerwać stosowanie niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, w przypadku nawracania poważnego działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym lub w przypadku wystąpienia zagrażającego życiu działania niepożądanego związanego z układem immunologicznym.

- **Zapalenie płuc pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie płuc lub chorobę śródmiąższową płuc, w tym także przypadki śmiertelne. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia płuc, takich jak: zmiany radiologiczne (np. ogniska zaciemnienia typu matowej szyby, nacieki płamkowe), duszność i niedotlenienie. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.
- **Zapalenie jelita grubego pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężką biegunkę lub zapalenie jelita grubego. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia biegunki oraz dodatkowych objawów zapalenia jelita grubego, takich jak: ból brzucha i obecność śluzu lub krwi w stolcu. Opisywano przypadki zakażenia wirusem cytomegalii (CMV) lub reaktywacji wirusa u pacjentów z opornym na kortykosteroidy zapaleniem jelita grubego. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne oraz inne przyczyny biegunki, z tego powodu należy wykonać odpowiednie badania laboratoryjne oraz badania dodatkowe.
- **Zapalenie wątroby pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie wątroby. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, takich jak: zwiększenie aktywności aminotransferaz i stężenia bilirubiny całkowitej. Należy wykluczyć pochodzenie zakaźne i zaburzenia wynikające z choroby podstawowej.
- **Zapalenie nerek pochodzenia immunologicznego i zaburzenie czynności nerek:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie zapalenie nerek i zaburzenie czynności nerek. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia nerek lub zaburzenia czynności nerek. U większości pacjentów występuje bezobjawowe zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy. Należy wykluczyć etiologie związane z chorobą podstawową.
- **Endokrynopatie pochodzenia immunologicznego:** podczas monoterapii niwolumabem lub leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem obserwowano ciężkie endokrynopatie, w tym niedoczynność

tarczycy, nadczynność tarczycy, niewydolność kory nadnerczy (w tym wtórną niewydolność kory nadnerczy), zapalenie przysadki (w tym niedoczynność przysadki), cukrzycę i cukrzycową kwasocę ketonową. Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych endokrynopatii i hiperglikemii, a także zmian czynności tarczycy (na początku leczenia, okresowo w trakcie leczenia, i kiedy jest to wskazane na podstawie oceny klinicznej). U pacjentów mogą występować: zmęczenie, bóle głowy, zmiany stanu psychicznego, ból brzucha, zaburzenie pracy jelit oraz obniżone ciśnienie lub objawy niespecyficzne mogące przypominać inne przyczyny, jak na przykład przerzuty do mózgu lub objawy choroby podstawowej. Objawy przedmiotowe i podmiotowe endokrynopatii należy uznać za związane z układem immunologicznym, chyba że określona zostanie inna przyczyna.

- **Działania niepożądane pochodzenia immunologicznego dotyczące skóry:** podczas leczenia niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, a rzadziej w przypadku stosowania niwolumabu w monoterapii, obserwowano ciężką wysypkę. Obserwowano rzadkie przypadki SJS i TEN, niektóre z przebiegiem śmiertelnym.
- **Inne działania niepożądane pochodzenia immunologicznego:** w badaniach klinicznych zgłaszano następujące działania niepożądane pochodzenia immunologicznego u mniej niż 1% pacjentów leczonych niwolumabem w monoterapii lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, w różnych dawkach z powodu różnych rodzajów nowotworów: zapalenie trzustki, zapalenie błony naczyniowej oka, demielinizację, neuropatię autoimmunologiczną (w tym niedowład nerwu twarzonego i odwodzącego), zespół Guillaina-Barrégo, miastenię rzekomoporażną (ang. myasthenia gravis), zespół miasteniczny, aseptyczne zapalenie opon mózgowych, zapalenie mózgu, zapalenie żołądka, sarkoidozę, zapalenie dwunastnicy, zapalenie mięśni, zapalenie mięśnia sercowego i rabdomiolizę. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zespołu Vogta-Koyanagi-Harady i niedoczynności przytarczyc.
- **Reakcje na wlew:** w badaniach klinicznych niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem zgłaszano ciężkie reakcje na wlew. W przypadku ciężkiej lub zagrażającej życiu reakcji na wlew należy przerwać wlew niwolumabu lub niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem oraz zastosować odpowiednie leczenie. Pacjenci z łagodną lub umiarkowaną reakcją na wlew mogą otrzymywać niwolumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem pod ścisłą kontrolą i użyciem premedykacji zgodnie z lokalnymi wytycznymi dotyczącymi zapobiegania reakcjom na wlew [21].

### 3.7. Przeciwwskazania

Przeciwwskazania do stosowania produktu leczniczego Opdivo®:

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: sodu cytrynian dwuwodny, sodu chlorek, mannitol (E421), kwas pentetowy (kwas dietylenotriaminopentaoctowy), polisorbitat 80 (E433), sodu wodorotlenek (do ustalenia pH), kwas solny (do ustalenia pH) [21].

### 3.8. Wpływ na płodność, ciążę oraz laktację

- **Ciąża:** brak danych dotyczących stosowania niwolumabu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność wobec zarodka i płodu. Wiadomo, że ludzkie immunoglobuliny IgG4 przenikają przez barierę łożyskową, a niwolumab jest przeciwciałem z klasy IgG4, dlatego niwolumab może przenikać z organizmu matki do rozwijającego się płodu. Nie zaleca się stosowania niwolumabu w okresie ciąży, a także u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji, chyba że korzyść kliniczna przeważa nad

ryzykiem. Należy stosować skuteczną antykoncepcję przez co najmniej 5 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki niwolumabu.

- **Karmienie piersią:** nie wiadomo, czy niwolumab lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Ponieważ liczne produkty lecznicze, w tym przeciwciała, mogą być wydzielane z mlekiem ludzkim, nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy też przerwać stosowanie niwolumabu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyści z leczenia dla kobiety.
- **Płodność:** nie przeprowadzono badań oceniających wpływ niwolumabu na płodność. Dlatego wpływ niwolumabu na płodność u mężczyzn i kobiet jest nieznany [21].

### 3.9. Działania niepożądane

#### Niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem

Wyniki zebrane dla niwolumabu podawanego w dawce 240 mg co dwa tygodnie w skojarzeniu z kabozantynibem w dawce 40 mg raz na dobę w leczeniu RCC (n = 320), z minimalnym okresem obserwacji 16,0 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: biegunka (64,7%), uczucie zmęczenia (51,3%), zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (40,0%), zapalenie jamy ustnej (38,8%), bóle mięśniowo-szkieletowe (37,5%), nadciśnienie (37,2%), wysypka (36,3%), niedoczynność tarczycy (35,6%), zmniejszenie łaknienia (30,3%), nudności (28,8%), ból brzucha (25,0%), zaburzenia smaku (23,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (20,6%), kaszel (20,6%), świąd (20,6%), ból stawów (19,4%), wymioty (18,4%), dysfonia (17,8%), ból głowy (16,3%), niestrawność (15,9%), zawroty głowy (14,1%), zaparcie (14,1%), gorączka (14,1%), obrzęk (13,4%), skurcz mięśni (12,2%), duszność (11,6%), białkomocz (10,9%) i nadczynność tarczycy (10,0%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 78%, z odsetkiem 0,3% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do badanego leku.

#### Niwolumab w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Przed rozpoczęciem leczenia niwolumabem w skojarzeniu należy zapoznać się z ChPL produktów leczniczych będących składnikami leczenia skojarzonego.

#### Niwolumab w monoterapii

Wyniki zebrane dla niwolumabu stosowanego w monoterapii w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 4122), z minimalnym okresem obserwacji od 2,3 do 28 miesięcy, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: uczucie zmęczenia (45%), bóle mięśniowo-szkieletowe (31%), biegunka (26%), kaszel (24%), wysypka (24%), nudności (23%), świąd (19%), zmniejszenie łaknienia (18%), zaparcie (17%), duszność (17%), ból brzucha (16%), zakażenie górnych dróg oddechowych (16%), ból stawów (14%), gorączka (14%), wymioty (14%), ból głowy (13%) i obrzęk (10%). Większość działań niepożądanych miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopnia 1. lub 2.).

#### Niwolumab w skojarzeniu z chemioterapią

Wyniki zebrane dla niwolumabu w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 360 mg co 3 tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią w leczeniu różnych typów nowotworów (n = 1092), z minimalnym okresem obserwacji w zakresie od 12,1 miesiąca do 20 miesięcy z powodu gruczolaka żołądka, GEJ lub gruczolaka przetyku, lub OSCC, wskazują, że najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 10\%$ ) były: nudności (53%), neuropatia obwodowa (43%), uczucie zmęczenia (41%), biegunka (37%), zmniejszenie łaknienia (35%), zaparcie



(30%), wymioty (29%), zapalenie jamy ustnej (25%), ból brzucha (23%), gorączka (19%), wysypka (17%), bóle mięśniowo-szkieletowe (17%), kaszel (14%), obrzęk (w tym obrzęk obwodowy) (14%), hipalbuminemia (13%), ból głowy (10%). Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.–5. wynosiła 76% dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 62% dla samej chemioterapii, z odsetkiem 1,4% działań niepożądanych zakończonych zgonem, przypisanych do niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią. Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 6,44 miesiąca (95% CI: 5,95; 6,80) dla niwolumabu w skojarzeniu z chemioterapią i 4,34 miesiąca (95% CI: 4,04; 4,70) dla chemioterapii z powodu gruczolakoraka żołądka, GEJ lub gruczolakoraka przełyku, lub OSCC [21].

### 3.10. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Niwolumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym i dlatego nie wykonano badań interakcji farmakokinetycznych. Ponieważ przeciwciała monoklonalne nie są metabolizowane przez enzymy cytochromu P450 (CYP) lub inne enzymy metabolizujące leki, nie przewiduje się, aby zahamowanie lub indukowanie tych enzymów przez przyjmowane jednocześnie produkty lecznicze miało wpływ na farmakokinetykę niwolumabu.

**Immunosupresja systemowa:** należy unikać systemowego stosowania kortykosteroidów i innych leków immunosupresyjnych przed rozpoczęciem stosowania niwolumabu ze względu na możliwy wpływ tych leków na aktywność farmakodynamiczną niwolumabu. Jednak po rozpoczęciu podawania niwolumabu można stosować systemowo kortykosteroidy i inne leki immunosupresyjne w celu leczenia działań niepożądanych pochodzenia immunologicznego. Wstępne wyniki wskazują, że immunosupresja systemowa po rozpoczęciu leczenia niwolumabem nie wydaje się hamować odpowiedzi na niwolumab [21].

### 3.11. Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji

Przegląd rekomendacji finansowych przeprowadzono dla ocenianej interwencji – niwolumabu (produkt leczniczy Opdivo®) w skojarzeniu z karbozantynibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i nazwę handlową preparatu. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 21.09.2023 r. w serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych.

Przeszukano i przeanalizowano dane organizacji takich jak:

- AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [5]
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) [62]
- NICE (*National Institute for Health and Clinical Excellence*) [63]
- SMC (*Scottish Medicines Consortium*) [64]
- HAS (*Haute Autorité de Santé*) [65]
- IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*) [66]
- SBU (*Swedish Council on Technology Assessment in Health Care*) [67]
- PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) [61]
- PTAC (*Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*) [68].

W wyniku zastosowanego wyszukiwania przeprowadzonego do dn. 21.09.2023 r. zidentyfikowano 1 pozytywną rekomendację refundacyjną, 1 rekomendację w trakcie opracowywania oraz dane stanowiące informację o braku dodatkowej korzyści klinicznej dla NIVO+CABO względem innych schematów terapii skojarzonej.

W pozostałych serwisach internetowych agencji HTA i innych instytucji, wydających rekomendacje i stanowiska/opinie w zakresie finansowania terapii lekowych ze środków publicznych nie odnaleziono żadnych informacji dla niwolumabu w skojarzeniu z karbozantynibem w analizowanym wskazaniu.

Tabela 21. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z karbozantynibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC)

Organizacja	Kraj	Rekomendacja
Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT)	Polska	Nie zidentyfikowano
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC/PBS)	Australia	Nie zidentyfikowano
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Kanada	Nie zidentyfikowano.
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)	Wielka Brytania	W trakcie przygotowywania (brak przewidywanej daty publikacji, oczekuje się, że ocena rozpocznie się w styczniu 2023 roku (informacja z 24 października 2022 r.) [69]. NICE jest w trakcie opracowywania oceny niwolumabu z kabozantynibem w leczeniu nieleczzonego wcześniej zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Szkocja	Nie zidentyfikowano
Haute Autorité de Santé (HAS)	Francja	Pozytywna rekomendacja HAS wydało opinię pozytywną na rzecz refundacji niwolumabu z kabozantynibem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) lub mRCC z komponentą jasnokomórkową (wpisaniu produktów leczniczych CABOMETYX i OPDIVO do szpitalnego wykazu refundowanych produktów leczniczych, a produktu leczniczego CABOMETYX tylko do detalicznego wykazu refundowanych produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu). HAS zadeklarował umiarkowaną kliniczną korzyść leczenia produktem Opdivo i kobozantynibu w ww. wskazaniu [70].
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), G-BA	Niemcy	Dodatkowa korzyść w porównaniu do odpowiedniej terapii porównawczej (Awelumab w skojarzeniu z aksytynibem, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem oraz pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem) nie została udowodniona [71].
Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)	Szwecja	Nie zidentyfikowano.
Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)	Nowa Zelandia	Nie zidentyfikowano.

Data ostatniego wyszukiwania: 21.09.2023 r.

## 4. INTERWENCJE OPCJONALNE

### 4.1. Wybór interwencji opcjonalnych – wstęp

Wyboru komparatorów na rzecz analiz HTA dokonano w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków [38, 40] oraz opracowane przez AOTMiT Wytyczne Oceny Technologii Medycznych [1].

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być w pierwszej kolejności tzw. istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Źródłem informacji na temat istniejącej praktyki medycznej mogą być między innymi:

- wytyczne praktyki klinicznej oraz konsultacje z ekspertami klinicznymi
- wykaz świadczeń gwarantowanych
- analiza udziałów w rynku
- rejestry.

Wybór komparatorów należy uzasadnić w oparciu o aktualne wytyczne i standardy postępowania oraz praktykę kliniczną, uwzględniając cel leczenia. Należy wskazać niezaspokojone potrzeby pacjentów w kontekście ocenianej interwencji i obecnie stosowanych opcji terapeutycznych [1].

Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [1]. Ponadto obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [38].

Zleceniodawca wnioskuje o finansowanie niwolumabu (Opdivo®) w ramach obowiązującego obecnie programu lekowego B.10. Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, z komponentną jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC.

Populacja docelowa we wniosku o refundację produktu leczniczego Opdivo® zawiera się we wskazaniu rejestracyjnych oraz jest zgodna z proponowanym programem lekowym B.10 Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64) [37].

A zatem, rozpatrując wybór technologii alternatywnych należy skoncentrować się na opcjach terapeutycznych stosowanych w wnioskowanych populacjach pacjentów.

#### 4.1.1. Interwencje zalecane w wytycznych klinicznych

Analiza polskich oraz międzynarodowych wytycznych klinicznych wykazała, iż w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu możliwe do zastosowania opcje terapeutyczne obejmują: inhibitory kinaz tyrozynowych VEGFR i/lub inhibitory punktów kontrolnych.

Wśród pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, do najczęściej rekomendowanych opcji terapeutycznych należy leczenie skojarzone zawierające:

- niwolumab z ipilimumabem lub pembrolizumab z aksytynibem (rekomendacja w 5/5 wytycznych),
- niwolumab z kabozantynibem (interwencja wnioskowana) lub pembrolizumab z lenwatynibem (rekomendacja w 4/5 wytycznych).

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK pochodzącymi z 2022 roku, jak również amerykańskimi wytycznymi NCCN z 2022 roku, wśród opcji terapeutycznych rekomendowanych do stosowania wśród pacjentów z RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wymieniany jest również kabozantynib. Kabozantynib stanowi bardziej aktywną względem sunitynibu opcję leczenia pacjentów z RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu. Niemniej jednak w niniejszych wytycznych podkreślono brak dowodów potwierdzających wpływ leku na długość przeżycia całkowitego pacjentów.

Ponadto, spośród inhibitorów kinaz tyrozynowych o podobnej aktywności polskie oraz zagraniczne wytyczne wskazują na możliwość zastosowania jako terapii alternatywnych sunitynibu oraz pazopanibu (pacjenci o korzystnym lub pośrednim rokowaniu RCC) [25]. Od momentu pojawienia się na rynku obu opcji terapeutycznych toczyła się dyskusja na temat wyższości jednego leku nad drugim [77]. Odpowiedź na powyższe wątpliwości przyniosły wyniki randomizowanego badania klinicznego COMPARZ, w którym przeprowadzono porównawczą ocenę skuteczności i bezpieczeństwa obu leków [78]. Wyniki wspomnianego badania w sposób jednoznaczny wskazały, że pazopanib jest lekiem o nie niższej skuteczności niż sunitynib w zakresie PFS, podobne wnioski uzyskano w zakresie OS. Wyniki badania COMPARZ potwierdzono również w ramach długoterminowego badania (Ruiz-Morales 2016), przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w którym łącznie uwzględniono blisko 7,5 tys. pacjentów (w tym chorych z Polski). Zaobserwowano, że sunitynib i pazopanib cechują się zbliżoną skutecznością i zastosowanie żadnego z nich nie wpływa na wyniki kolejnych linii leczenia [79]. Zagadnienie zostało szczegółowo opisane w ramach pracy poglądowej opracowanej przez polskiego eksperta klinicznego dr Jakuba Żołnierka z Centrum Onkologii w Warszawie [77]. W konkluzji czytamy: „Leczenie pazopanibem miało podobną skuteczność do tej osiąganą dzięki zastosowaniu sunitynibu. Różnice w odniesieniu do ORR oraz median PFS i OS nie były znamienne klinicznie ani statystycznie.”

Należy zauważyć, że aktualne wytyczne praktyki klinicznej, w tym także polskie, traktują sunitynib i pazopanib jako opcje o równorzędnej skuteczności a decyzję odnośnie wyboru terapii pozostawiają lekarzowi [25, 26, 27, 28]. W wytycznych podkreślono, iż sunitynib i pazopanib stanowią opcję leczenia chorych o pośrednim rokowaniu w przypadku braku dostępu kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [25].

Ponadto, polskie wytyczne jako jedyne zalecają również stosowanie temsyrolimusu w monoterapii w leczeniu pacjentów z niekorzystnym rokowaniem w ccRCC, jednak korzyści z tej terapii są ograniczone klinicznie.

#### 4.1.2. Interwencje finansowane ze środków publicznych w Polsce (program lekowy oraz katalog chemioterapii)

Obowiązujące regulacje prawne (Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań) wskazują na priorytet porównania wnioskowanej technologii medycznej z procedurami medycznymi finansowanymi ze środków publicznych [40, 38].

W poniższej tabeli zestawiono substancje czynne finansowane obecnie w Polsce ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC.

Tabela 22. Finansowanie substancji czynnych stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [35]

Substancja czynna	ICD-10 C.64
Niwolumab+ipilimumab	<u>Program Lekowy B.10</u> Rak nerkowokomórkowy z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną, pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC
Kabozantynib	<u>Program Lekowy B.10</u> Rak nerkowokomórkowy o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC
Pazopanib	<u>Program Lekowy B.10</u> Rak nerkowokomórkowy o korzystnym lub pośrednim rokowaniu wg kryteriów IMDC
Temsirolimus	<u>Program Lekowy B.10</u> Rak nerkowokomórkowy o niekorzystnym rokowaniu wg kryteriów IMDC
Sunitynib	<u>Katalog chemioterapii C88c</u> Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowotwór w stadium zaawansowanym</li> <li>▪ korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC</li> <li>▪ niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka nerki (nie dotyczy chorych z nietolerancją pazopanibu albo sorafenibu)</li> <li>▪ uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.</li> </ul>
Sorafenib	<u>Katalog chemioterapii C88c</u> Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ nowotwór w stadium zaawansowanym</li> <li>▪ korzystne lub pośrednie rokowanie wg IMDC</li> <li>▪ niestosowanie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanibu)</li> <li>▪ udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami (nie dotyczy chorych z nietolerancją sunitynibu lub pazopanib)</li> <li>▪ uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego.</li> </ul>

#### 4.1.3. Opinia ekspertów klinicznych/analiza udziałów w rynku





#### 4.1.4. Podsumowanie wyboru komparatora

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT 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 [1].

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinie ekspertów klinicznych (wnioski wynikające z przeprowadzonego badania kwestionariuszowego), jak również opcje terapeutyczne finansowane ze środków publicznych w wnioskowanym wskazaniu terapeutycznym, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI), jak również kabozantynib w monoterapii (CABO) stanowią właściwy komparator dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO).

Ponadto, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, sunitynib oraz pazopanib należące do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych wskazywane w wytycznych klinicznych uznane zostały za leki o równorzędnej skuteczności, a decyzję odnośnie wyboru terapii pozostawiono lekarzowi [25, 26, 28, 29]. Niemniej jednak, w wytycznych klinicznych podkreślono iż, sunitynib i pazopanib stanowią opcję leczenia chorych w przypadku braku dostępu kabozantynibu, immunoterapii lub immunoterapii skojarzonej z inhibitorami kinaz [25]. Oba leki są refundowane w Polsce ze środków publicznych w ramach programu lekowego (pazopanib) oraz katalogu chemioterapii (sunitynib). W opinii ekspertów klinicznych aktualne udziały w rynku powyższych leków (sunitynib, pazopanib) są marginalne i nie stanowią obecnie w Polsce powszechnej praktyki klinicznej.

Mając powyższe na uwadze, nie stanowią one właściwego komparatora dla terapii skojarzonej zawierającej niwolumab oraz kabozantynib (NIV+CABO) w docelowej populacji chorych.

Ponadto, terapia skojarzona pembrolizumabem z aksytynibem lub pembrolizumabem z lenwatynibem, wskazywana w wytycznych klinicznych, nie jest obecnie refundowana ze środków publicznych w Polsce i nie stanowi adekwatnego komparatora dla leczenia niwolumabem w skojarzeniu z kabozantynibem.

Podsumowanie wyboru komparatorów w ramach analiz HTA dla wskazania pierwsza linia leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatora dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO)

Oceniane aspekty	Komparatory	
	NIVO+IPI	CABO
Wskazanie rejestracyjne w populacji docelowej	TAK	TAK
Wytyczne praktyki klinicznej	TAK	TAK
Powszechna praktyka kliniczna w opinii ekspertów klinicznych	TAK	TAK
Finansowany ze środków publicznych	TAK	TAK
Dostępność dowodów naukowych w populacji docelowej	NIE	NIE
Możliwość przeprowadzenia analizy klinicznej	TAK (porównanie pośrednie)	TAK (porównanie pośrednie)

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne, opinię ekspertów klinicznych oraz finansowanie terapii ze środków publicznych w Polsce, leczenie zawierające niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI) oraz monoterapia kabozantynibem stanowią właściwe komparatory dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu zgodnie z kryteriami IMDC. Powyższy wybór spełnia zarówno kryteria formalno-prawne [38, 40], jak i zalecenia wytycznych AOTMiT [1] (aktualna praktyka kliniczna w Polsce, zgodna z wytycznymi klinicznymi, potwierdzona opinią ekspertów klinicznych).

## 4.2. Informacje o alternatywnych technologiach medycznych

### 4.2.1. Opdivo® (niwolumab) [NIVO]

Charakterystykę niwolumabu (NIVO) wchodzącego w skład terapii skojarzonej z ipilimumabem (NIVO+IPI), stanowiącej komparator dla terapii NIVO+CABO przedstawiono w rozdziale nr 3.

### 4.2.2. Yervoy® (Ipilimumab) [IPI]

Tabela 24. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (Ipilimumab) [74,21 ]

Informacje	Ipilimumab®
Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	YERVOY 5 mg/ml koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (jałowy koncentrat).
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inne przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami
Kod ATC	L01FX04
Substancja czynna	Każdy ml koncentratu zawiera 5 mg ipilimumabu. Jedna 10 ml fiolka zawiera 50 mg ipilimumabu. Jedna 40 ml fiolka zawiera 200 mg ipilimumabu. Ipilimumab jest całkowicie ludzkim przeciwciałem monoklonalnym anti-CTLA-4

Informacje	Ipilimumab®
	(IgG1κ) wytwarzanym przez komórki jajnika chomika chińskiego w technologii rekombinacji DNA.
Droga podania	Podanie dożylnie. Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wskazanie rejestracyjne	<p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu RCC [21].</p> <p><u>Czerniak</u> YERVOY w monoterapii lub w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu zaawansowanego czerniaka (nieoperacyjnego lub z przerzutami) u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i powyżej (patrz punkt 4.4). W porównaniu do niwolumabu w monoterapii dłuższy czas przeżycia bez progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) dla niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem został stwierdzony tylko u pacjentów z małą ekspresją PD-L1 na komórkach guza (patrz punkty 4.4 i 5.1).</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem i 2 cyklami chemioterapii opartej na pochodnych platyny jest wskazany do leczenia pierwszej linii niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u dorosłych, u których w tkance nowotworowej nie występują mutacje aktywujące w genie EGFR lub translokacje w genie ALK.</p> <p><u>Złośliwy międzybłoniak opłucnej (ang. malignant pleural mesothelioma, MPM)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii nieoperacyjnego złośliwego międzybłoniaka opłucnej, u dorosłych pacjentów.</p> <p><u>Rak jelita grubego w tym odbytnicy (ang. colorectal cancer, CRC) z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA (ang. mismatch repair deficient, dMMR) lub z wysoka niestabilnością mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability high, MSI-H)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany w leczeniu raka jelita grubego w tym odbytnicy u dorosłych pacjentów z zaburzeniami mechanizmów naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów DNA lub z wysoką niestabilnością mikrosatelitarną, po wcześniejszej chemioterapii skojarzonej opartej na fluoropirymidynie (patrz punkt 5.1).</p> <p><u>Płaskonabłonkowy rak przełyku (ang. oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego, nieoperacyjnego, nawrotowego lub z przerzutami płaskonabłonkowego raka przełyku, u dorosłych pacjentów z ekspresją PD-L1 na komórkach guza ≥ 1%.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie powinni rozpoczynać i nadzorować lekarze specjaliści, doświadczeni w leczeniu nowotworów.</p> <p>Ocena ekspresji PD-L1 Jeżeli jest to określone we wskazaniu do stosowania, kwalifikację pacjenta do leczenia produktem YERVOY na podstawie ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej, należy potwierdzić zwalidowanym testem (patrz punkty 4.1, 4.4 i 5.1)</p> <p><u>YERVOY w skojarzeniu z niwolumabem</u> Rak nerkowokomórkowy oraz rak jelita grubego w tym odbytnicy z dMMR lub z MSI-H Zalecana dawka wynosi 1 mg/kg mc. ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w dawce 3 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek. Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4</p>



Informacje	Ipilimumab®									
	<p>tygodnie (tylko RCC), tak jak przedstawiono to w Tabeli 2. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 tygodnie po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</li> <li>• 6 tygodni po ostatniej dawce ipilimumabu stosowanego w skojarzeniu z niwolumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC).</li> </ul> <p>Tabela: Zalecana dawka i czas trwania podania dożylnego ipilimumabu w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu RCC oraz CRC z dMMR lub z MSI-H</p> <table border="1" data-bbox="591 548 1370 793"> <thead> <tr> <th></th> <th>Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek</th> <th>Faza monoterapii</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut</td> <td>240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut (tylko RCC)</td> </tr> <tr> <td>Ipilimumab</td> <td>1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table>		Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii	Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut (tylko RCC)	Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-
	Faza leczenia skojarzonego, co 3 tygodnie dla pierwszych 4 dawek	Faza monoterapii								
Niwolumab	3 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut (tylko RCC)								
Ipilimumab	1 mg/kg mc. w ciągu 30 minut	-								
Mechanizm działania	<p>Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Ipilimumab jest inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Ipilimumab może selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.</p>									
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p>									
Data dopuszczenia do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 lipca 2011 Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2016</p>									
Podmiot odpowiedzialny	<p>Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG Plaza 254 Blanchardstown Corporate Park 2 Dublin 15, D15 T867 Irlandia</p>									

#### 4.2.3. CABOMETRYX® ((S)-jabłczan kabozantynibu) [CABO]

Tabela 25. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETRYX® ((S)-jabłczan kabozantynibu) [75]

Informacje	CABOMETRYX®
Nazwa handlowa, postać i dawka, opakowanie	CABOMETRYX 20 mg tabletki powlekane CABOMETRYX 40 mg tabletki powlekane CABOMETRYX 60 mg tabletki powlekane
Grupa farmakoterapeutyczna	Lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych
Kod ATC	L01EX07
Substancja czynna	<u>CABOMETRYX 20 mg tabletki powlekane</u> Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 20 mg kabozantynibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki powlekana zawiera 15,54 mg laktozy. <u>CABOMETRYX 40 mg tabletki powlekane</u> Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 40 mg kabozantynibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki powlekana zawiera 31,07 mg laktozy. <u>CABOMETRYX 60 mg tabletki powlekane</u> Każda tabletki powlekana zawiera (S)-jabłczan kabozantynibu w ilości odpowiadającej 60 mg kabozantynibu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda tabletki powlekana zawiera 46,61 mg laktozy.
Droga podania	Podanie doustne Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Wskazanie rejestracyjne	<u>Rak nerkowokomórkowy (RCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: - jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka – u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Produkt leczniczy CABOMETRYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. <u>Rak wątrobowokomórkowy (HCC)</u> Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. <u>Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)</u> Produkt leczniczy CABOMETRYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.
Dawkowanie	Leczenie produktem CABOMETRYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Produkty lecznicze CABOMETRYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie. <u>Cabometryx w monoterapii</u> Zalecana dawka produktu CABOMETRYX w RCC, HCC i DTC wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić

Informacje	CABOMETYX®
	<p>korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p><u>Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego RCC</u></p> <p>Zalecana dawka produktu leczniczego CABOMETYX wynosi 40 mg raz na dobę w skojarzeniu z niwolumabem podawanym dożylnie w dawce 240 mg co 2 tygodnie lub 480 mg co 4 tygodnie. Leczenie należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności. Stosowanie niwolumabu należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnych objawów toksyczności lub przez okres do 24 miesięcy u pacjentów bez progresji choroby (informacje na temat dawkowania niwolumabu podano w Charakterystyce Produktu Leczniczego [ChPL] niwolumabu).</p>
Mechanizm działania	<p>Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłonna naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.</p>
Warunki dopuszczenia do obrotu	<p>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</p> <p>Wymagania do przedłożenia raportów PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p>Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.</p>
Data dopuszczenia do obrotu	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia: 09 września 2016 r.</p> <p>Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r.</p>
Podmiot odpowiedzialny	<p>Ipsen Pharma 65 quai Georges Gorse 92100 Boulogne-Billancourt Francja</p>

## 5. WYNIKI ZDROWOTNE

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi HTA [1], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające ważną rolę w danej jednostce chorobowej odnoszące się do trzech głównych kategorii: śmiertelności (ang. *mortality*), przebieg/nasilenie choroby (ang. *morbidity*) oraz zależnej od zdrowia jakości życia (ang. *health related quality of life*).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenie dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Punkty końcowe spełniające powyższe kryteria zidentyfikowano na podstawie informacji zamieszczonych w następujących dokumentach:

- wytycznych EMA zawartych w dokumencie „*Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man*” EMA/CHMP/205/95 Rev.6 [36];
- wytycznych FDA z 2018 roku „*Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry*” [23].

W tabeli poniżej przedstawiono punkty końcowe omawiane w dokumentach wymienionych powyżej.

Tabela 26. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
Wytyczne EMA dla oceny leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [36]	<p>Jako pierwszorzędowe punkty końcowe należy uwzględnić:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ czas przeżycia wolny od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS)/ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS),</li> <li>✓ odsetek wyleczeń (ang. <i>cure rate</i>),</li> <li>✓ przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS).</li> </ul> <p>W przypadku badań jednoramiennych można również wziąć pod uwagę parametr: całkowity odsetek odpowiedzi (ang. <i>objective response rate</i>, ORR).</p> <p>W przypadku wybrania PFS/DFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego, OS powinien stanowić drugorzędowy punkt i <i>vice versa</i>.</p> <p>Bez względu na to czy PFS czy OS będzie stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy parametry takie jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</li> <li>▪ odsetek stabilizacji nowotworu (ang. <i>rate of tumour stabilisation</i>),</li> <li>▪ ocena jakości życia zależnej od zdrowia (ang. <i>health-related quality of life</i>, HRQoL),</li> </ul> <p>powinny być również przedstawione.</p> <p>Do pozostałych zalecanych do uwzględnienia punktów końcowych zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ czas trwania odpowiedzi;</li> <li>▪ monitorowanie prognostycznych i predykcyjnych markerów nowotworowych, które</li> </ul>

Rodzaj dokumentu	Informacje dotyczące punktów końcowych
	<p>mogą stanowić dobry miernik obciążenia organizmu.</p> <p>Ocena toksyczności powinna być klasyfikowana zgodnie z ogólnie uznanym systemem, przykładowo z wykorzystaniem CTCAE (ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>).</p> <p>Kryteria te powinny stanowić standard dla oceny zdarzeń niepożądanych występujących w trakcie prowadzonego badania klinicznego.</p>
Wytyczne FDA z 2018 roku dla leków przeciwnowotworowych i terapii biologicznych [23]	<p>Istotne punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ przeżycie całkowite (OS);</li> <li>✓ czas przeżycia wolnego od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS) lub czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>, TTP),</li> <li>✓ przeżycie wolne od choroby (ang. <i>disease-free survival</i>, DFS) lub zdarzeń (ang. <i>event-free survival</i>, EFS),</li> <li>✓ całkowity odsetek odpowiedzi (ORR),</li> <li>✓ odpowiedź całkowita (CR),</li> <li>✓ biomarkery oznaczone w krwi lub płynach ustrojowych,</li> <li>✓ punkty końcowe wiążące się z oceną objawów (ang. <i>patient-reported outcomes</i>, PROs) np. poprawa objawów, czas wystąpienia progresji objawów raka.</li> </ul>

Bazując na cytowanych powyżej danych literaturowych, specyfikacji choroby oraz dostępności danych w zakresie punktów końcowych analizowanych w zidentyfikowanych badaniach klinicznych dotyczących analizowanej jednostki chorobowej do ostatecznej oceny w ramach analizy efektywności klinicznej wybrano punkty końcowe przedstawione w tabeli poniżej:

Tabela 27. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej

Punkty końcowe w ocenie skuteczności klinicznej	Punkty końcowe w ocenie profilu bezpieczeństwa
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>▪ Przeżycie bez progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>, PFS);</li> <li>▪ Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (odpowiedź całkowita, odpowiedź częściowa, stabilizacja choroby, progresja choroby).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zgony związane z leczeniem;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z leczenia ogółem;</li> <li>▪ Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;</li> <li>▪ Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE];</li> <li>▪ Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz <math>\geq 3</math> stopnia) [TRAE].</li> </ul>

Przedstawione powyżej efekty zdrowotne (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 porównywanych opcji leczenia.

### 5.1.1. Odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST

W przypadku większości prób klinicznych dotyczących oceny terapii nowotworowych w ocenie odpowiedzi na leczenie stosowane są kryteria RECIST (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) [54]. Stanowią one standard oceny odpowiedzi na leczenie zarówno w badaniach klinicznych, jak również w praktyce klinicznej. Umożliwiają

jednolite monitorowanie skuteczności leczenia przeciwnowotworowego oraz ułatwiają komunikację pomiędzy ośrodkami prowadzącymi terapię.

Są to kryteria klasyfikujące odpowiedź na leczenie w oparciu o tempo przyrostu lub regresji zmian nowotworowych. Zastosowanie kryteriów RECIST możliwe jest wyłącznie u pacjentów, u których przeprowadzone zostały badania obrazowe, umożliwiające ocenę rozmiaru guza.

Szczegółowe kryteria odpowiedzi na leczenie wg kryteriów RECIST 1.1. przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 28. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [54]

Odpowiedź na leczenie	Kryteria odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1.
Odpowiedź całkowita (CR)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Ustąpienie wszystkich zmian nowotworowych będących przedmiotem</li><li>▪ Wymiar krótki wszystkich zajętych węzłów chłonnych &lt;10 mm</li><li>▪ Normalizacja markerów nowotworowych (gdy w ocenie odpowiedzi uwzględnia się stężenie markerów nowotworowych</li><li>▪ Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR</li></ul>
Odpowiedź częściowa (PR)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zmniejszenie sumy wymiarów o przynajmniej 30% w porównaniu z badaniem wyjściowym</li><li>▪ Wymagane potwierdzenie po 4 tyg. od zaobserwowania wystąpienia CR</li></ul>
Stabilizacja choroby (SD)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zmiana sumy wymiarów niespełniająca kryteriów PR lub PD</li></ul>
Progresja choroby (PD)	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zwiększenie sumy wymiarów o przynajmniej 20% i minimum 5 mm w porównaniu z najmniejszą sumą uzyskaną podczas leczenia lub wystąpienie nowej zmiany.</li></ul>

### 5.1.2. Ocena odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii

Właściwa ocena odpowiedzi na leczenie odgrywa kluczową rolę w podejmowaniu decyzji klinicznych. W odniesieniu do większości nowotworów za najlepszą metodę pod względem oceny odpowiedzi oraz powtarzalności uważa się tomografię komputerową [55].

W przypadku większości badań onkologicznych standardem w interpretacji odpowiedzi na leczenie w oparciu o wyniki badań obrazowych są kryteria oceny odpowiedzi na leczenie RECIST w wersji 1.1., bazujące na zmianie rozmiaru guza. Należy jednak podkreślić, iż zostały one opracowane w oparciu o wyniki badań klinicznych, które w większości dotyczą chemioterapii. Ze względu na fakt, iż immunoterapia cechuje się odmienną względem chemioterapii kinetyką odpowiedzi, kryteria RECIST nie zawsze oddają rzeczywisty efekt leczenia. Uzyskanie korzyści klinicznej, rozumianej jako wystąpienie odpowiedzi na leczenie (w tym PFS) często następuje później niż w przypadku chemioterapii, natomiast utrzymuje się znacznie dłużej i może zostać poprzedzone zjawiskiem psudoprogresji w badaniach obrazowych [55]. Sytuacja ta związana jest z napływem limfocytów do tkanki guza i w wielu przypadkach oznacza raczej pozytywne rokowanie [56].

Należy pamiętać, iż kryteria te opracowano, gdy standardem leczenia były cytostatyki, działające bezpośrednio na komórki nowotworowe, dlatego też nie stanowią one najlepszego narzędzia do oceny odpowiedzi na leczenie w immuno-onkologii, które jest ukierunkowane na stymulację endogennych mechanizmów odpowiedzi immunologicznej pacjenta [55, 57].

Według stosowanych w większości badań klinicznych dotyczących onkologii (w tym immuno-onkologii) kryteriów RECIST w wersji 1.1. całkowite ustąpienie lub np. procentowa redukcja rozmiaru guza uznawana jest za uzyskanie

odpowiedzi na leczenie, natomiast wzrost nowotworu we wczesnych fazach leczenia uznawany jest jako progresja choroby, stanowiąc przesłankę do przerwania stosowanej terapii [54, 55].

W badaniach klinicznych dotyczących leków immunoonkologicznych zaobserwowano, iż uzyskanie odpowiedzi na leczenie poprzedzone było okresowym powiększeniem ocenianych zmian, które zgodnie z kryteriami RECIST uznawane są za progresję choroby. Zjawisko to nazywane jest **pseudoprogresją**. Pseudoprogresja nie jest jeszcze zjawiskiem w pełni zdefiniowanym. Niemniej jednak opisywane jest ono w literaturze jako okresowy wzrost rozmiaru guza w początkowych fazach leczenia lub pojawienie się nowych zmian (lub wzrost rozmiarów guza i pojawienie się nowych zmian), któremu nie towarzyszy pogorszenie stanu zdrowia pacjentów. Obserwowane zjawisko pseudoprogresji może wynikać raczej z efektu leczenia, tj. z miejscowej reakcji tkanek w wyniku naciekania przez komórki immunologiczne, powodując nasilony naciek zapalny, zwiększoną przepuszczalność naczyń oraz obrzęk niż z rzeczywistej progresji choroby, po którym następuje stabilizacja choroby oraz odpowiedź na leczenie. Pseudoprogresja może wystąpić wcześniej, tj. w ciągu pierwszych 12 tygodni terapii lub później, tj. po 12 tygodniach leczenia [55, 57, 58, 59].

Ogółem, częstość występowania pseudoprogresji w różnych typach nowotworów wynosi < 10%. Dostępne obecnie dowody naukowe wskazują, iż zjawisko pseudoprogresji obserwowano najczęściej w przypadku czerniaka (4,6%-9,3%), niedrobnokomórkowego raka płuc (1,6%- 6,9%) oraz raka nerki (4,9%-7,9%), rzadziej w przypadku raka urotelialnego (1,6%) oraz raka głowy i szyi (1,3%) [58].

W związku z dynamicznym rozwojem immunoterapii w 2009 roku w miejsce standardowych kryteriów oceny opracowano kryteria immunoonkologiczne (ang. *immune-related response criteria*; irRC), uwzględniające możliwość wystąpienia pseudoprogresji w początkowej fazie leczenia [55].

Dodatkowo, osobną kwestią nie do końca poznaną jest zjawisko hiperprogresji nowotworu. Występuje ono bardzo rzadko oraz polega na przyspieszeniu choroby nowotworowej w odpowiedzi na zastosowaną immunoterapię. Obecnie analizowane są możliwości przewidywania wystąpienia tego zjawiska już na etapie kwalifikowania pacjentów do terapii [56, 58].

Podsumowując, właściwe różnicowanie pseudoprogresji od rzeczywistego postępu choroby jest bardzo istotne z klinicznego punktu widzenia. Pozwala na uniknięcie przedwczesnego zakończenia terapii w przypadku pacjentów wykazujących pseudoprogresję, a tym samym zapobiega pozbawieniu pacjenta ewentualnej szansy na uzyskanie długoterminowej korzyści klinicznej w związku z stosowaną immunoterapią. Natomiast w przypadku pacjentów z rzeczywiście postępującą chorobą nowotworową umożliwia zastosowanie alternatywnego względem stosowanego dotychczas sposobu leczenia u danego pacjenta.

W związku z powyższym w przypadku leków immunoonkologicznych, takich jak niwolumab ocena PFS oraz ORR powinna stanowić uzupełniającą rolę względem podstawowego parametru jakim jest przeżycie całkowite (OS).

## 6. TYP BADANIA

Do analizy efektywności klinicznej (przeglądu systematycznego) zgodnie z polskimi wytycznymi HTA [1], zaplanowano włączenie badań pierwotnych o najwyższej wiarygodności, zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych: badania z losowym przydziałem pacjentów do grupy (ang. *randomized clinical trial*, RCT). W przypadku braku badań typu RCT zaplanowano włączyć badania o niższym poziomie wiarygodności, tj. badania z grupą kontrolną bez randomizacji, badania obserwacyjne.

Ponadto do analizy zostaną włączone inne (opublikowane) przeglądy systematyczne, spełniające kryterium włączenia dla populacji i ocenianej interwencji. Przewidziano również możliwość poszerzenia zakresu analizy poprzez uwzględnienie badań obserwacyjnych oceniających efektywność praktyczną interwencji (ang. *real world data*, RWD).

Włączeniu do dodatkowej (poszerzonej) analizy bezpieczeństwa będą podlegały również:

- dane z charakterystyki produktu leczniczego Opdivo®;
- informacje skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, publikowane przez EMA, FDA i URPL;
- badania pierwotne niespełniające kryteriów włączenia w ramach analizy głównej, zawierające informacje istotne dla oceny bezpieczeństwa – jeśli będą dostępne;
- inne źródła danych, zawierające dodatkowe, wiarygodne informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania wnioskowanego produktu leczniczego np. raporty z oceny przedrejestracyjnej – jeśli będą dostępne.



## 7. PODSUMOWANIE – SCHEMAT PICO(S)

Na podstawie przeprowadzonej analizy problemu decyzyjnego sprecyzowano kierunek i zakres pełnego raportu HTA, określając elementy schematu PICO(S). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia				
Populacja	<p>Dorośli pacjenci w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka nerkowokomórkowego (RCC) z komponentą jasnokomórkową (ang. <i>clear cell component</i>) o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.</p> <p>Kryteria włączenia populacji docelowej są zgodne z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego [37].</p>	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia				
Interwencja	<p>Dawkowanie zgodne z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) [21].</p> <p>Dawkowanie ocenianych interwencji (NIVO+CABO):</p> <p>Zalecana dawka niwolumabu wynosi albo 240 mg podawane co 2 tygodnie albo 480 mg podawane co 4 tygodnie w skojarzeniu z 40 mg kabozantynibu podawanego doustnie raz na dobę.</p> <table border="1"> <tr> <td>Niwolumab</td> <td>240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut</td> </tr> <tr> <td>Kabozanty- nib</td> <td>40 mg raz na dobę</td> </tr> </table>	Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut	Kabozanty- nib	40 mg raz na dobę	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Niwolumab	240 mg co 2 tygodnie w ciągu 30 minut lub 480 mg co 4 tygodnie w ciągu 60 minut					
Kabozanty- nib	40 mg raz na dobę					
Komparatory	<p>Dawkowanie zgodne z aktualnymi Charakterystykami Produktów Leczniczych (ChPL).</p> <p>❖ Niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (NIVO+IPI): Zalecana dawka wynosi 3 mg/kg mc. niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem w dawce 1 mg/kg mc. podawanymi dożylnie co 3 tygodnie w przypadku pierwszych 4 dawek.</p> <p>Następnie, w drugiej fazie leczenia, stosuje się monoterapię niwolumabem podawanym dożylnie albo w dawce 240 mg co 2 tygodnie albo w dawce 480 mg co 4 tygodnie. W fazie monoterapii, pierwszą dawkę niwolumabu należy podać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 3 tygodnie po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 240 mg co 2 tygodnie; lub</li> <li>▪ 6 tygodni po ostatniej dawce niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z ipilimumabem, jeśli podaje się dawkę 480 mg co 4 tygodnie (tylko RCC) [21].</li> </ul> <p>❖ Kabozantynib (CABO): Zalecana dawka produktu wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności [22].</p>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia				

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Punkty końcowe <sup>†‡</sup>	<p><b>Skuteczność kliniczna:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie bez progresji (PFS);</li> <li>Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>, OS);</li> <li>Wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR);</li> <li>Poszczególne kategorie odpowiedzi na leczenie (całkowita, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby);</li> </ul> <p><b>Bezpieczeństwo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zgony związane z leczeniem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia ogółem;</li> <li>Utrata pacjentów z leczenia z powodu progresji choroby;</li> <li>Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem [TRAE];</li> <li>Poszczególne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ogółem oraz <math>\geq 3</math> stopnia) [TRAE].</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> <li>Do analizy głównej zostaną włączone badania wysokiej wiarygodności, czyli randomizowane badania kontrolowane (RCT);</li> <li>W ramach przeglądu badań wtórnych zostaną uwzględnione opublikowane przeglądy systematyczne. W ramach dyskusji z przeglądami uwzględnione zostaną najnowsze doniesienia naukowe zidentyfikowane w wyniku wyszukiwania publikacji, tj. opublikowane od 2022 roku;</li> <li>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniane będą prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeśli dostępne).</li> </ul>	Inny niż zdefiniowany w kryteriach włączenia
Status publikacji	<ul style="list-style-type: none"> <li>Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym);</li> <li>Badania opublikowane wraz z doniesieniami konferencyjnymi, w przypadku, gdy te prezentowały dodatkowe lub uaktualnione wyniki badań<sup>^</sup></li> </ul>	Inne niż zdefiniowana w kryteriach włączenia

<sup>†</sup>W przypadku braku danych dotyczących efektywności stosowania niwolumabu z kabozantynibem w analizowanej populacji pacjentów, dopuszczono możliwość włączenia danych naukowych dla populacji szerszej niż wnioskowana (populacja ogółem, bez względu na czynniki rokownicze – jeśli zasadne); <sup>‡</sup> Punkty końcowe uwzględniono w porównaniu pośrednim; <sup>^</sup>Analiza główna: w przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) nie zawierające dodatkowych/istotnych danych zostaną wykluczone z analizy, a doniesienia konferencyjne zawierające dodatkowe/istotne wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy.

## 8. ZAKRES I KIERUNKI ANALIZ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ

### 8.1. Analiza kliniczna

Analiza kliniczna będzie poprzedzona systematycznym przeszukiwaniem źródeł informacji medycznej (przegląd systematyczny), obejmującym internetowe bazy informacji medycznej (*MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library*), materiały konferencyjne, rejestry badań klinicznych oraz inne źródła wymienione w wytycznych AOTMiT.

W analizie klinicznej oprócz analizy skuteczności i bezpieczeństwa ocenianych interwencji przeprowadzona zostanie poszerzona analiza bezpieczeństwa z uwzględnieniem informacji kierowanych do osób wykonujących zawody medyczne, publikowanych na stronach organizacji zajmujących się rejestracją produktów leczniczych w Polsce i na świecie.

Populacja docelowa wskazana we wniosku refundacyjnym i rozpatrywana w analizie będzie zgodna z kryteriami włączenia do proponowanego programu lekowego.

Analiza zostanie przeprowadzona zgodnie z zasadami *Evidence Based Medicine*. Metodyka zostanie oparta o aktualne Wytyczne Oceny Technologii Medycznych wersja 3.0, stanowiące załącznik do zarządzenia nr 40/2016 Prezesa AOTMiT (*AOTMiT 2016*), Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (*MZ 02/04/2012*) oraz wytyczne przeprowadzania przeglądów systematycznych *Cochrane Collaboration: Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions, wersja 6.3 (Higgins 2022)* [60].

### 8.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności terapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w populacji zgodnej z wnioskowanymi wskazaniami rozpatrywanymi w analizie.

W analizie zaprezentowana zostanie ocena opłacalności terapii niwolumabu w skojarzeniu z kabozantynibem, względem zdefiniowanych w analizie problemu decyzyjnego komparatorów wybranych zgodnie z *Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań z dnia 8 stycznia 2021 r.*

Wybór techniki analitycznej uzależniony będzie od wyników przeglądu systematycznego i danych przedstawionych w analizie klinicznej, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa porównywanej interwencji oraz komparatora w populacji docelowej. Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy użyteczności kosztów. Wynikiem analizy ekonomicznej będzie koszt uzyskania jednego dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu (*QALY*). Natomiast w przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną raportowanych w badaniu *head-to-head* analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w formie analizy minimalizacji kosztów, której wynikiem będzie koszt inkrementalny porównywanych opcji terapeutycznych.

Przyjęty w analizie ekonomicznej horyzont czasowy, biorąc pod uwagę średnią długość życia pacjentów ze rakiem nerki, pozwoli uwzględnić całość kosztów i wyników zdrowotnych związanych z leczeniem.

Ocena opłacalności w oparciu o model zostanie zaprezentowana w ramach analizy podstawowej, a zmiana kluczowych parametrów zostanie następnie przetestowana w analizie wrażliwości. Dla całego zakresu wyników analizy podstawowej oraz analizy wrażliwości zostanie wyznaczona cena progowa technologii wnioskowanej.

Analiza ekonomiczna zostanie przeprowadzona w zgodzie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA obowiązującymi w Polsce, opublikowanymi przez AOTMiT.

### **8.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia**

Celem analizy wpływu na system ochrony zdrowia jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych terapii produktem leczniczym Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w populacji zgodnie z wnioskowanymi wskazaniami.

W ramach analizy zostanie określona liczebność populacji docelowej oraz udział w rynku preparatu Opdivo® w populacji docelowej w przypadku pozytywnej decyzji o jego refundacji.

Analiza zostanie przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) w wybranym horyzoncie czasowym, który powinien pozwolić na ujęcie w analizie czasu do ustalenia równowagi na rynku (tj. osiągnięcia docelowej stabilnej liczby leczonych pacjentów) lub obejmować co najmniej pierwsze lata od daty rozpoczęcia finansowania danej technologii medycznej ze środków publicznych.

W analizie wpływu na budżet zostaną rozpatrzone dwa scenariusze: istniejący oraz nowy.

Scenariusz istniejący obrazuje obecną sytuację, tj. utrzymanie aktualnego stanu finansowania terapii chorych z populacji docelowej tj. brak programu lekowego z zastosowaniem produktu leczniczego Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem w leczeniu raka nerki.

W scenariuszu nowym analizie zostanie poddana sytuacja, w której leczenie produktem Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem zostanie objęte refundacją zgodnie z wnioskowanymi warunkami tj. będzie finansowane ze środków publicznych w ramach proponowanego programu lekowego.

## 9. ZAŁĄCZNIKI

### 9.1. Opis proponowanego programu lekowego

Opis proponowanego programu lekowego B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64), Niwolumab w skojarzeniu z kabozantinibem / LINIA LECZENIA” przedstawiono w poniższej tabeli [37].

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.).</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentem raka jasno komórkowego</li> <li>2) nowotwór w stadium zaawansowanym bez możliwości radykalnego leczenia miejscowego;</li> <li>3) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;</li> <li>4) stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;</li> </ol>	<p>Sposób podawania oraz ewentualne czasowe wstrzymania leczenia, prowadzone zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (dalej ChPL) lub przyjętą praktyką kliniczną</p> <p>Dopuszczalne jest zmniejszenie dawek leków zgodnie z aktualną ChPL.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia</b></p> <p><b>Badania przy kwalifikacji do leczenia kabozantinibem, niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem, niwolumabem w połączeniu z kabozantinibem, pazopanibem, temsyrolimumem</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) rozpoznanie histopatologiczne raka nerkowokomórkowego;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny we krwi;</li> <li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li> <li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> </ol>

<p>5) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>6) uprzednie usunięcie guza pierwowodnego lub odstępianie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>7) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST);</p> <p>8) nieobecność aktywnych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wyłączenie przerzutów lub stereotaktyczna radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem;</p> <p>10) nieobecność istotnych schorzeń współistniejących lub stanów klinicznych stanowiących przeciwwskazanie do rozpoczęcia terapii w oparciu o aktualną ChPL;</p> <p>11) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>12) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>13) zgoda pacjenta na zapobieganie ciąży zgodnie z aktualną ChPL stosowanych leków.</p>	<p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>8) oznaczenie stężenia TSH i fT4 - dla <i>ipilimumabu</i> z <i>niwolumabem</i>, <i>niwolumabu</i> w połączeniu z <i>kabozantynibem</i>; <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>10) badanie ogólne moczu – dla <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i> w połączeniu z <i>kabozantynibem</i> ;</p> <p>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej;</p> <p>12) oznaczenie stężenia cholesterolu oraz trójglicerydów dla <i>temsylimusu</i>;</p> <p>13) oznaczenie stężenia glukozy we krwi;</p> <p>14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym (jeśli wskazany klinicznie);</p> <p>16) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>17) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>18) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>19) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p>
--	---

<p>[Redacted text]</p> <p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b> Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczących z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b> 1) udokumentowana progresja według aktualnych kryteriów RECIST; 2) w przypadku oligoprogresji (progresja nie więcej niż 5 ognisk w nie więcej niż 3 narządach, w tym w ośrodkowym układzie nerwowym), dopuszcza się</p>	<p>20) badanie TK 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 wcześniejszym leczeniu miejscowym przerzutów);</p> <p>21) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</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 kreatyniny we krwi;</li><li>3) oznaczenie stężenia bilirubiny we krwi;</li><li>4) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>6) badanie ogólne moczu – dla kabozantinibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantinibem;</li><li>7) oznaczenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów – dla temsyro limusu;</li><li>8) oznaczenie stężenia fT4 i TSH – dla ipilimumabu z niwolumabem, kabozantinibu, niwolumabu w połączeniu z kabozantinibem;</li><li>9) pomiar ciśnienia tętniczego;</li><li>10) inne badania w razie wskazań klinicznych.</li></ol>
---	---

<p>kontynuację leczenia pod warunkiem zastosowania radykalnego leczenia miejscowego (chirurgia, radioterapia stereotaktyczna) tych ognisk, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się od powłódź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;</p> <p>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą;</p> <p>4) ciąża lub okres karmienia piersią;</p> <p>5) wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub istotnej klinicznie toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystwa Onkologicznych;</p> <p>6) utrzymujące się istotne pogorszenie stanu sprawności ogólnej lub jakości życia uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy.</p> <p><b>4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <p>1) z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane</p>	<p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż co 4-8 tygodni – w przypadku leczenia kabozantinibem, niwolumabem w połączeniu z kabozantinibem pazopanibem, temsyrolimumusem i niwolumabem w fazie monoterapii;</p> <p>2) dodatkowo w 3, 5, 7 i 9 tygodniu w przypadku leczenia pazopanibem dla oznaczeń określonych w punktach 3, 4, 5;</p> <p>3) co 3-6 tygodni – w fazie leczenia skojarzonego ipilimumabem z niwolumabem.</p> <p>Badania monitorujące bezpieczeństwo mogą być wykonywane częściej w przypadku wskazań klinicznych.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</p> <p>2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</p> <p>3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż co 12 tygodni (z możliwością opóźnienia do 2 tyg. w przypadku wystąpienia przerwu w leczeniu);</p> <p>2) w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane nie</p>
--	--



<p>do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p> <p>5. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły pierwszej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>	<p>rzadziej niż co 6 miesięcy (z możliwością opóźnienia do 4 tyg. w przypadku wystąpienia przerw w leczeniu);</p> <p>3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby i zawsze w przypadku wystąpienia wskazań klinicznych.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena od powiedzina leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z aktualnymi kryteriami RECIST.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p>
---	--

		<p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>4) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
<p><b>II LINIA LECZENIA</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczególne (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie:</p> <p>a) raka nerwowokomórkowego z wylęczeniem raka z kanałików zbiorczych- w przypadku <i>aktytynybu</i>, <i>ewerolimusu</i>, <i>kabozantynibu</i>,</p> <p>b) raka nerwowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną- w przypadku <i>niwolumabu</i>;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym;</p>	<p>Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>aktytynybem</i>, <i>ewerolimusem</i>, <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i></b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i>);</p> <p>8) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH)- nie dotyczy <i>ewerolimusu</i>);</p> <p>9) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p>

<p>3) uprzednie usunięcie guza pierwowodnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>4) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i/lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczenia m;</p> <p>7) nie występowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</p>	<p>10) oznaczenie białka w moczu – dla aksytynibu i kabozantinibu;</p> <p>11) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla niwolumabu;</p> <p>12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla niwolumabu;</p> <p>13) oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla niwolumabu;</p> <p>14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>16) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>17) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>18) badanie TK 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>19) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>20) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>21) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p>
--	---

**1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do terapii**

<p><b>1.2.1. aktywny</b></p> <p>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie przyczynające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia <i>aktywny</i>;</p> <p>3) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>4) nieobecność nie kontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego.</p> <p><b>1.2.2. ewerolimum</b></p> <p>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (kontynuacja terapii <i>ewerolimum</i>) lub wielokinazowych inhibitorów i inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1) stosowanych jako jedyne leczenie przyczynające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia <i>ewerolimum</i>;</p> <p>3) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>4) wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;</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) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li><li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li><li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>7) oznaczenie białka w moczu – dla <i>aktywny</i>, <i>kabozantynibu</i>;</li><li>8) oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla <i>ewerolimumu</i>;</li><li>9) elektrokardiogram (EKG) dla <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i>.</li></ol> <p>Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia <i>aktywnym</i>, <i>ewerolimumem</i>, <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i>.</p> <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) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</li></ol>
---	---

<p>5) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>6) prawidłowe stężenie glukozy we krwi;</p> <p>7) nie stosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL.</p> <p><b>1.2.3. kabozantynibem</b></p> <p>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne lecze nie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia <i>kabozantynibem</i>;</p> <p>3) stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>4) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>5) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.</p> <p><b>1.2.4. niwolumabem</b></p> <p>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem</p>		<p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</p> <p>2) przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku <i>aksytynibu</i> i <i>ewerolimusu</i>;</p> <p>3) w chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</p> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (Klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOL</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej</p>
---	--	--

<p>wie lokinazowych inhibitorów (<i>sunitynib, pazopanib, kabozantinib</i>);</p> <p>2) brak wcześniejszego leczenia <i>niwolumabem</i>;</p> <p>3) stan sprawności 70 – 100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>4) nie obecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczyca niewymagającej leczenia systemowego;</p> <p>5) nie obecność chorób, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii <i>niwolumabem</i>;</p> <p>6) nie stosowanie systemowe leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);</p> <p>7) nie obecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>8) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</p> <p>9) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>10) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.</p>	<p>udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>4) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
---	--

<p><b>2. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczących z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku w długoterminowych kryteriach RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i>, z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);</li><li>2) w przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami <math>\leq 5</math>, włączając w to progresję w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu kuteicznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;</li><li>3) ciąża i karmienie piersią;</li><li>4) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub substancję pomocniczą;</li><li>5) wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w</li></ol>		
---	--	--

<p>aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych lub zalecaniami Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>6) utrzymujące się pogorsze nie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuowanie leczenia;</p> <p>7) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych inycydntów niewydolności wieńcowej, nie kontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz nie stabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia- w przypadku ewerolimus.</p> <p><b>4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <p>1) z dniem 1 kwietnia 2018r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
---	--	--



<p>5. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one drugiej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
<p><b>III LINIA LECZENIA</b></p>		
<p><b>1. Kryteria kwalifikacji</b> Muszą zostać spełnione łącznie kryteria ogólne (1.1.) oraz kryteria szczegółowe (1.2.) dla poszczególnych substancji czynnych.</p> <p><b>1.1. Ogólne kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie:</p> <p>a) raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanałików zbiorczych - w przypadku ewerolimusu, kabozantynibu,</p> <p>b) raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub komponentą sarkomatyczną – w przypadku niwolumabu;</p> <p>2) nowotwór w stadium zaawansowanym;</p>	<p>Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy kabozantynibu);</p> <p>8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla niwolumabu;</p> <p>9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy ewerolimusu);</p>

<p>3) uprzednie usunięcie guza pierwowodnego lub odstąpienie od nefrektomii potwierdzone na podstawie udokumentowanej decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>4) zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>5) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>6) nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczenia m;</p> <p>7) nie występowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;</p> <p>8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>10) brak przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</p> <p><b>1.2. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia</b></p>	<p>10) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>11) oznaczenie białka w moczu – dla kabozantinibu;</p> <p>12) oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) - dla niwolumabu;</p> <p>13) oznaczenie przeciwciał anty HCV- dla niwolumabu;</p> <p>14) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>15) test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>16) badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>17) badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>18) badanie TK 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>19) elektrokardiogram (EKG);</p> <p>20) pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>21) 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>
--	---

<p><b>1.2.1. ewerolimus</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) udookumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu/aksytynibu/kabozantynibu w 2. linii leczenia;</li><li>2) brak wcześniejszego stosowania ewerolimusu;</li><li>3) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</li><li>4) wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;</li><li>5) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</li><li>6) prawidłowe stężenie glukozy we krwi;</li><li>7) nie stosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL.</li></ol> <p><b>1.2.2. ka boza ntyn ibem</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) udookumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynniki wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia;</li><li>2) brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;</li><li>3) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</li><li>4) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1) morfologia krwi z rozmazem;</li><li>2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li><li>3) oznaczenie stężenia kreatyniny;</li><li>4) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li><li>5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li><li>6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li><li>7) oznaczenie białka w moczu – dla kabozantynibu;</li><li>8) oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla ewerolimusu;</li><li>9) elektrokardiogram (EKG) - dla kabozantynibu i niwolumabu.</li></ol> <p>Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia ewerolimus, kabozantynibem, niwolumabem.</p> <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) 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; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania</li></ol>
---	--

<p>5) czynność tarzycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.</p> <p><b>1.2.3. niwolumabem</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonnka naczyniowego (VEGF) w 1. i 2. linii leczenia;</li><li>2) brak wcześniejszego leczenia <i>niwolumabem</i>;</li><li>3) stan sprawności 80 – 100 wg skali Karnofsky'ego;</li><li>4) nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), faszycy niewymagającej leczenia systemowego;</li><li>5) nieobecność chorób, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii <i>niwolumabem</i>;</li><li>6) nie stosowanie systemowych leków kortykosteroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg prednizonu na dobę lub równoważnej dawki innego leku kortykosteroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia <i>niwolumabem</i> (kortykosteroidy wziewne są dozwolone);</li></ol>	<p>obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>2) przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku <i>ewerolimusu</i>;</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 (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOL.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) gromadzenie w dokumentacji medycznej danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li><li>2) uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością</li></ol>
--	--

<p>7) nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>8) negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</p> <p>9) wiek powyżej 18 roku życia;</p> <p>10) brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie.</p> <p><b>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>3. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku (w przypadku niwolumabu z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);</p> <p>2) w przypadku oligoprogresji (oligo progresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami ≤5, włączając w to progresję w OUN - do oceny przez lekarza prowadzącego) istnieje możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego, o ile pacjent odnosi korzyści</p>	<p>zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ (informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej) zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ;</p> <p>4) w przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 4 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
---	--

<p>kliniczne i utrzymuje się odpowiedź lub stabilizacja pozostałych zmian chorobowych;</p> <ol style="list-style-type: none"><li>3) wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</li><li>4) wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnych Charakterystykach Produktów Leczniczych lub zalecaniami Towarzystwa Onkologicznych;</li><li>5) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</li><li>6) klinicznie istotne pogorszenie stanu ogólnej sprawności;</li><li>7) wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</li><li>8) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrej inicydntów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia- w przypadku ewerolimus;</li><li>9) ciąża i karmienie piersią.</li></ol> <p><b>4. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane</li></ol>		
---	--	--

<p>do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p> <p>5. Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem badań klinicznych tych leków, jeśli dotyczyły one trzeciej linii leczenia, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p>		
--	--	--

## 9.2. Informacje dotyczące finansowania alternatywnych technologii medycznych w Polsce

Poniżej zestawiono dane dotyczące stanu finansowania w Polsce alternatywnych technologii medycznych na podstawie aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 20 czerwca 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2023 r. [35].

Tabela 30. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [35], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumab w skojarzeniu z kabozantinibem

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoczynnikowy identyfikujący produkt	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wolumenów objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatność
Cabozantinibum	Gabomeyx, tabletki powł., 20 mg	30 szt.	085-82186008947	11750, Kabozantinib	2852,80	2965,44	2965,44	<>B5.; <>B.10	bezpłatny
	Gabomeyx, tabletki powł., 40 mg	30 szt.	085-82186008954	11750, Kabozantinib	2852,80	2965,44	2965,44	<>B5.; <>B.10	bezpłatny
	Gabomeyx, tabletki powł., 60 mg	30 szt.	085-82186008961	11750, Kabozantinib	2852,80	2965,44	2965,44	<>B5.; <>B.10	bezpłatny
Ipilimumabum	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji (jalowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiolelko 10 ml	05909990872442	11240, Ipilimumab	13622,90	14304,05	14304,05	<>B4.; <>B.6.; <>B.10.; <>B.59.	bezpłatny
	Yervoy, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji (jalowy koncentrat), 5 mg/ml	1 fiolelko 40 ml	05909990872459	11240, Ipilimumab	54691,61	57216,19	57216,19	<>B4.; <>B.6.; <>B.10.; <>B.59.	bezpłatny
Nivolumabum	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 10 mg/ml	1 fiolelko 10 ml	05909991220518	11440, Nivolumab	6388,86	6708,30	6708,30	<>B4.; <>B.6.; <>B.10.; <>B.52.; <>B.58.; <>B.59.; <>B.77.	bezpłatny
	Opdivo, koncentrat do sporządzenia roztworu do iniekcji, 10 mg/ml	1 fiolelko 4 ml	05909991220501	11440, Nivolumab	2555,54	2683,32	2683,32	<>B4.; <>B.6.; <>B.10.; <>B.52.; <>B.58.; <>B.59.; <>B.77.	bezpłatny



## 10. PIŚMIENNICTWO

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji. Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*). wersja 3.0, Warszawa, sierpień 2016.
2. Krajowy rejestr nowotworów, Nowotwór nerki. Czym jest?, <https://onkologia.org.pl/pl/nawotwor-nerki-czym-jest#s> (data dostępu 19.06.2023 r.)
3. Kompleksowa opieka onkologiczna – model organizacji diagnostyki i leczenia nowotworu złośliwego nerki, Opracowanie analityczne AOTMiT, Nr: WS.4320.6.2020, 2020 r., [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020\\_RAPORT\\_RN\\_BIP\\_REOPTR.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/RPT/WS.4320.6.2020_RAPORT_RN_BIP_REOPTR.pdf) (data dostępu 19.06.2023 r.)
4. Onkologia w praktyce klinicznej, Dwumiesięcznik Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej, 2009, tom 5, suplement C, [https://journals.viamedica.pl/oncology\\_in\\_clinical\\_practice/article/download/9231/7851](https://journals.viamedica.pl/oncology_in_clinical_practice/article/download/9231/7851) (data dostępu 19.06.2023 r.)
5. AOTMiT (Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji): <http://www.aotm.gov.pl>
6. Morfologia wariantów histopatologicznych raka nerkowokomórkowego i ich wpływ na terapię, artykuł ukazał się w Przeglądzie Urologicznym 2015/1 (89), <http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2755> (data dostępu 19.06.2023 r.)
7. Rak nerkowokomórkowy, Książek A., Załuska W., Wysocki W.M., Medycyna Praktyczna 2022, <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.14.10> (data dostępu 19.06.2023 r.)
8. Rak nerki. Podsumowanie aktualnych wytycznych ESMO. Cz. 1. Wprowadzenie: epidemiologia, diagnostyka, klasyfikacja, Medycyna Praktyczna, Onkologia, <https://www.mp.pl/onkologia/nawotwory/rak-nerki/152924,rak-nerki-podsumowanie-aktualnych-wytycznych-esmo-cz-1-wprowadzenie-epidemiologia-diagnostyka-klasyfikacja> (data dostępu 19.06.2023 r.)
9. Leibovich B.C., Blute M., Cheville J.C. i wsp: Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer*, 2003; 97: 1663–1671, <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.11234> (data dostępu *open access* 19.06.2023 r.)
10. Opinia Rady Przejrzystości nr 313/2020 z dnia 23 listopada 2020 roku w sprawie opracowania odpowiednich rozwiązań organizacyjnych w zakresie kompleksowej opieki onkologicznej w nowotworach narządowych: nowotwory urologiczne – nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej (ICD-10: C64), [https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2018/089/ORP/U\\_48\\_400\\_23112020\\_o\\_313\\_nawotwory\\_urologiczne\\_nerka\\_31s\\_zacz.pdf](https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/089/ORP/U_48_400_23112020_o_313_nawotwory_urologiczne_nerka_31s_zacz.pdf) (data dostępu 04.07.2023 r.)
11. Krzakowski M., Zespoły paranowotworowe, *Polska Medycyna Paliatywna* 2002, 1, 2, 57–66, (data dostępu 04.07.2023 r.)
12. Bianchi M, et. al, Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol*. 2012 Apr;23(4):973-80. doi: 10.1093/annonc/mdr362, [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)34655-1/fulltext](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)34655-1/fulltext) (data dostępu *open access* 04.07.2023 r.)
13. Dudani S, et al, Evaluation of Clear Cell, Papillary, and Chromophobe Renal Cell Carcinoma Metastasis Sites and Association With Survival. *JAMA Netw Open*, 2021, 4;4(1):e2021869. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869, <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2775361>, (data dostępu *open access* 04.07.2023 r.)
14. Ocena przydatności monitorowania IL-6 i CRP jako wskaźników prognostycznych u chorych poddanych nefrektomii z powodu raka nerki, Hrab M, Praca doktorska, Poznań 2011, <http://www.wbc.poznan.pl/Content/185363/index.pdf> (data dostępu 04.07.2023 r.)
15. Galtung KF, et. al, Predictive Performance of Prospectively Applied ISUP and Fuhrman Grade in Nonmetastatic Renal Cell Carcinoma. *Anticancer Res*. 2022;42(6):2967-2975, <https://ar.iiarjournals.org/content/42/6/2967/long> (data dostępu *open access* 04.07.2023 r.)
16. Kucharz J., Rak nerki – europejskie standardy a aktualna praktyka kliniczna w Polsce. Rekomendacje zmian., Narodowy Instytut Onkologii, [https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587\\_20210311/\\$file/587\\_20210311.pdf](https://orka.sejm.gov.pl/opinie9.nsf/nazwa/587_20210311/$file/587_20210311.pdf) (data dostępu *open access* 04.07.2023 r.)
17. Skala sprawności według Karnofsky'ego, *Interna*, Dodatkowe materiały, *Medycyna praktyczna*, <https://www.mp.pl/interna/table/B01.X.E.4-4>. (data dostępu 04.07.2023 r.)

18. Karakiewicz PI, et. Al. Multi-institutional validation of a new renal cancer-specific survival nomogram. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1316-22, [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.1218?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.06.1218?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed) (data dostępu *open access* 05.07.2023 r.)
19. PTOK 2013, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok, Tom I, Praca zbiorowa, Redakcja: Maciej Krzakowski, Krzysztof Warzocha, Gdańsk 2013, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_00\\_wstep\\_20130301.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_00_wstep_20130301.pdf) (data dostępu 05.07.2023 r.)
20. World Cancer Research Fund International, Kidney cancer statistics, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/kidney-cancer-statistics/> (data dostępu 05.07.2023 r.)
21. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) niwolumab (Opdivo®) [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 19.09.2023 r.)
22. Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Cabometyx® (kabozantynib) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 19.09.2023 r.)
23. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry <https://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/ucm071590.pdf> (data dostępu 19.09.2023 r.)
24. GLOBOCAN. Global Cancer Observatory, Kindey. Source: Globocan 2020, <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/29-Kidney-fact-sheet.pdf> (data dostępu 05.07.2023 r.)
25. PTOK 2022, [http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia\\_PTOK\\_tom1\\_07\\_1\\_Zalecenia\\_postepowania\\_diagnostyczno-terapeutycznego\\_w\\_raku\\_nerkowokomorkowym\\_20220527.pdf](http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_1_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf) (data dostępu 19.09.2023 r.)
26. ESMO 2021, Powles T., et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(21\)04493-8/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(21)04493-8/pdf) (data dostępu 19.09.2023 r.)
27. EAU 2023, EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma, Ljungberg (chair) B, et. al, <https://uroweb.org/guidelines/renal-cell-carcinoma> (data dostępu 19.09.2023 r.)
28. NCCN 2022, Motzer RJ, et. al, Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):71-90, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34991070/> (data dostępu 19.09.2023 r.)
29. SITC 2019, Rini BI, et. al, The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):354. <https://jitc.bmj.com/content/7/1/354> (data dostępu 19.09.2023 r.)
30. Nowotór złośliwy nerki – Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, raport opracowany przez Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Eksperti dla Zdrowia, 2019 [http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338\\_20190514/\\$file/338\\_20190514.pdf](http://orka.sejm.gov.pl/opinie8.nsf/nazwa/338_20190514/$file/338_20190514.pdf) (data dostępu 04.07.2023 r.)
31. Skala ECOG, <https://www.mp.pl/medycynarodzinna/skale/119778,skala-ecog> (data dostępu 29.06.2023 r.)
32. World Cancer Research Fund International, <https://www.wcrf.org/cancer-trends/> (data dostępu 05.07.2023 r.)
33. ICD-10 Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en> (data dostępu 05.07.2023 r.)
34. [Redacted]
35. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 30 sierpnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2023 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-30-sierpnia-2023-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-wrzesnia-2023-r> (data dostępu 19.09.2023 r.)
36. Oncology Working Party EMA. Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/draft-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-6_en.pdf) (data dostępu 19.09.2023 r.)
37. Opis proponowanego programu lekowego: „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”, Załącznik B.10
38. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie

urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.

40. Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.).
41. Orczykowski M., Renal cell carcinoma - epidemiology, risk factors, Diagnosis and treatment-review article. *Journal of Education, Health and Sport*, 2023;13(1):275-280, <https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/41136/34153> (data dostępu *free acces*: 05.07.2023 r.)
42. KRN, Krajowy rejestr Nowotworów, Raporty, <https://onkologia.org.pl/pl/raporty> (data dostępu 06.07.2023 r.)
43. KRN, Krajowy rejestr Nowotworów, Arkusze informacyjne, Układ moczowy Nerka (C64), <https://onkologia.org.pl/pl/epidemiologia/arkusze-informacyjne> (data dostępu 06.07.2023 r.)
44. Rak nerki – raport, Termedia, <https://www.termedia.pl/Journal/-12/pdf-36959-10?filename=Rak%20nerki.pdf> (data dostępu 06.07.2023 r.)
45. Harding G, Cella D, Robinson DJr, Mahadevia PJ, Clark J, Revicki DA. Symptom burden among patients with renal cell carcinoma (RCC): content for a symptom index. *Health Qual Life Outcomes*. 2007 Jun 14;5:34. doi: 10.1186/1477-7525-5-34. PMID: 17570854; PMCID: PMC1929060.
46. Hrishikesh P. Kale 2018 Economic Burden of Renal Cell Carcinoma (RCC) and Treatment Patterns, Overall Survival and Healthcare Costs among Older Metastatic RCC Patients <https://scholarscompass.vcu.edu/etd/5555/>
47. Michaeli JC, et. al, Socio-economic burden of disease: Survivorship costs for renal cell carcinoma. *Eur J Cancer Care*, 2022, 31(3):e13569, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ecc.13569> (data dostępu *open access* 06.07.2023 r.)
48. Chien CR, Geynisman DM, Kim B, Xu Y, Shih YT. Economic Burden of Renal Cell Carcinoma-Part I: An Updated Review. *Pharmacoeconomics*. 2019 Mar;37(3):301-331. doi: 10.1007/s40273-018-0746-y. PMID: 30467701; PMCID: PMC6886358.
49. Narodowa Strategia Onkologiczna (NSO), <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowa-strategia-onkologiczna-nso> (data dostępu 06.07.2023 r.)
50. Program wieloletni pn. NARODOWA STRATEGIA ONKOLOGICZNA na lata 2020-2030, [https://www.onkonet.pl/pdf/nso\\_06\\_02\\_2020.pdf](https://www.onkonet.pl/pdf/nso_06_02_2020.pdf) (data dostępu 06.07.2023 r.)
51. Narodowa Strategia Onkologiczna – plan walki z rakiem w Polsce, [https://www.onkonet.pl/n\\_nso.php](https://www.onkonet.pl/n_nso.php), (data dostępu 06.07.2023 r.)
52. Prof. Rutkowski o najważniejszych zadaniach Narodowej Strategii Onkologicznej na ten rok. <https://www.termedia.pl/onkologia/Prof-Rutkowski-o-najwazniejszych-zadaniach-Narodowej-Strategii-Onkologicznej-na-ten-rok,50409.html> (data dostępu 06.07.2023 r.)
53. „Koncepcja organizacji i funkcjonowania Krajowej Sieci Onkologicznej”, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/koncepcja-organizacji-i-funkcjonowania-krajowej-sieci-onkologicznej> (data dostępu 06.07.2023 r.)
54. Płużański A., Kryteria Oceny odpowiedzi na leczenie RECIST 1.1. NOWOTWORY, *Journal of Oncology* 2014, 64(4):331–335, <https://docplayer.pl/42974982-Kryteria-oceny-odpowiedzi-na-leczenie-recist-1-1.html> (data dostępu 06.07.2023 r.)
55. Duchnowska R., Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017;13: 57–60. [https://journals.viamedica.pl/onkologia\\_w\\_praktyce\\_klin\\_edu/article/view/55027/44135](https://journals.viamedica.pl/onkologia_w_praktyce_klin_edu/article/view/55027/44135) (data dostępu 06.07.2023 r.)
56. Wyzwania i ograniczenia w immunoterapii nowotworów - [Immuno-onkologia.pl](https://immuno-onkologia.pl/wyzwania-i-ograniczenia-w-immunoterapii-nowotworow/), <https://immuno-onkologia.pl/wyzwania-i-ograniczenia-w-immunoterapii-nowotworow/> (data dostępu 06.07.2023 r.)
57. Chiou VL, Burotto M., Pseudoprogression and Immune-Related Response in Solid Tumors, *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(31):3541–3543, <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2015.61.6870?role=tab> (data dostępu *open access*: 06.07.2023 r.)
58. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy, *Lancet Oncol*, 2020;21(10): e463-e476,

59. Michalarea V, et. al, Pseudoprogression on treatment with immune-checkpoint inhibitors in patients with gastrointestinal malignancies: Case series and short literature review. *Curr Probl Cancer*. 2019 Oct;43(5):487-494.
60. Higgins JPT, et. al, *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Version 6.3, 2022. Available from <https://training.cochrane.org/handbook/current> (data dostępu 06.07.2023 r.)
61. PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee): <http://www.health.gov.au> (data dostępu 22.09.2023 r.)
62. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health): <http://www.cadth.ca/> (data dostępu 22.09.2023 r.)
63. NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence): <http://www.nice.org.uk/> (data dostępu 22.09.2023 r.)
64. SMC (Scottish Medicines Consortium): <https://www.scottishmedicines.org.uk/> (data dostępu 22.09.2023 r.)
65. HAS (Haute Autorité de Santé): <http://www.has-sante.fr> (data dostępu 22.09.2023 r.)
66. IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen): <https://www.iqwig.de/> (data dostępu 22.09.2023 r.)
67. SBU (Swedish Council on Technology Assessment in Health Care): <http://www.sbu.se/en/> (data dostępu 22.09.2023 r.)
68. PTAC (Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee): <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> (data dostępu 22.09.2023 r.)
69. NICE, <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11158> (data dostępu 22.09.2023 r.)
70. HAS 2022, [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/opdivo\\_220921\\_summary\\_ct19281.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2022-06/opdivo_220921_summary_ct19281.pdf) (data dostępu 22.09.2023 r.)
71. IQWiG, <https://www.gesundheitsinformation.de/nivolumab-opdivo-in-kombination-mit-cabozantinib-cabometyx-als-ersttherapie-bei-fortgeschrittenem-nierenzellkrebs.html> (data dostępu 22.09.2023 r.)
72. Konferencja prasowa prezentująca raport pt. "Rak nerkowokomórkowy 2022 - epidemiologia i leczenie. Zmiany i rekomendacje w opiece nad pacjentem z rakiem nerki", 2023, <https://pap-mediroom.pl/zdrowie-i-styl-zycia/konferencja-prasowa-prezentujaca-raport-pt-rak-nerkowokomorkowy-2022> (data dostępu 06.07.2023 r.)
73. Polska Grupa Raka Nerki: nowotwory nerki można skutecznie leczyć, 2023, <https://immuno-onkologia.pl/polska-grupa-raka-nerki-nowotwory-nerki-mozna-skutecznie-leczyc/> (data dostępu 06.07.2023 r.)
74. Charakterystyka produktu leczniczego YERVOY® (ipilimumab) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 06.07.2023 r.)
75. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX® ((S)-jabłczan kabozantynibu) [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf) (data dostępu 06.07.2023 r.)
76. de Groot, S., Redekop, W.K., Versteegh, M.M. et al. Health-related quality of life and its determinants in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Qual Life Res* 27, 115–124 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11136-017-1704-4> (data dostępu 06.07.2023 r.)
77. Żołnerek J. (2017) Leki ukierunkowane molekularnie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym – optymalizacja leczenia pierwszej linii. Tłum. Molecularly targeted therapies in advanced renal-cell carcinoma – optimisation of first-line therapy. *Onkologia w Praktyce Klinicznej – edukacja* 3(5):242–246.
78. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R. (2013) Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 369(8):722–730.
79. Ruiz-Morales J, Swierkowski M. (2016) First-line sunitinib versus pazopanib in metastatic renal cell carcinoma Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. *European Journal of Cancer* (65):102–108.

## 11. SPIS TABEL

Tabela 1. Zdefiniowanie problemu zdrowotnego [3].....	11
Tabela 2. Najważniejsze zespoły dziedziczne związane z występowaniem raków nerki [25].....	13
Tabela 3. Typy raka nerki wraz z charakterystyką [3, 6, 25].....	13
Tabela 4. Klasyfikacja nerkowych mas torbielowatych Bośniaka wraz ze wskazaniem właściwego postępowania [25].....	14
Tabela 5. Ocena stopnia zaawansowania RCC (TNM) według AJCC/UICC [8].....	16
Tabela 6. Skala SSIGN dla choroby zlokalizowanej [8, 9].....	17
Tabela 7. Grupy ryzyka według UISS [8].....	18
Tabela 8. Stan sprawności wg ECOG [31].....	21
Tabela 9. Skala sprawności według Karnofsky'ego [17].....	22
Tabela 10. Skala IMDC [25].....	24
Tabela 11. Skala MSKCC [25].....	24
Tabela 12. Zachorowalność z raportu KRN „Nowotwór nerki – 2019” [44].....	27
Tabela 13. Liczba zachorowań na raka nerki (C64) wg KRN w obu grupach płciowych w latach 2020 [44].....	28
Tabela 14. Zgony (umieralność) na raka nerki (C64) wg KRN w obu grupach płciowych w latach 2020 [42].....	28
Tabela 15. Jakość życia związana ze zdrowiem na podstawie skal EQ-5D i QLQ-C30 u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (mRCC).....	31
Tabela 16. Poziomy jakości dowodów naukowych i kategorie rekomendacji według Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej.....	35
Tabela 17. Zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC).....	36
Tabela 18. Dostępne opcje terapeutyczne w pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu ccRCC wraz z kategoriami rekomendacji zagranich wytycznych (ESMO 2021, EAU 2023, NCCN 2022, SITC 2019).....	40
Tabela 19. Podstawowe informacje dla produktu leczniczego Opdivo® [21].....	41
Tabela 20. Dawkowanie ocenianej interwencji (NIVO+CABO) [21].....	44
Tabela 21. Wyniki wyszukiwania rekomendacji refundacyjnych dla leku Opdivo® (niwolumab) w skojarzeniu z karbozantynibem w pierwszej linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC).....	50
Tabela 22. Finansowanie substancji czynnych stosowanych w pierwszej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego [35].....	53
Tabela 23. Podstawowe informacje dotyczące wyboru komparatora dla niwolumabu stosowanego w skojarzeniu z kabozantynibem (NIVO+CABO).....	55
Tabela 24. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy® (Ipilimumab) [74,21].....	55
Tabela 25. Charakterystyka produktu leczniczego CABOMETYX® ((S)-jabłczan kabozantynibu) [75].....	58
Tabela 26. Punkty końcowe na podstawie wytycznych EMA i FDA.....	60
Tabela 27. Wybrane punkty końcowe do oceny w ramach analizy efektywności klinicznej.....	61
Tabela 28. Ocena stanu zmian nowotworowych wg kryteriów RECIST 1.1. [54].....	62
Tabela 29. Elementy schematu PICOS do pełnego raportu HTA.....	65
Tabela 30. Informacje dotyczące finansowania technologii opcjonalnej w Polsce [35], rozpatrywanych jako potencjalne komparatory dla niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem.....	88

## 12. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1 Zapadalność na raka nerki w zależności od rejonu geograficznego [24].....	25
Wykres 2 Zgony na raka nerki; kobiety i mężczyźni [24].....	26
Wykres 3 Chorobowość na RCC w latach 2000-2020 wg KRN w podziale na płeć [42].....	27
Wykres 4 Prognozowana zapadalność na RCC [44].....	28
Wykres 5 Częstość występowania objawów u pacjentów w zlokalizowanym oraz przerzutowym stadium RCC [45].....	29
Wykres 6. Skumulowane 10-letnie koszty obserwacji raka nerkowokomórkowego (EUR) na pacjenta według stratyfikacji ryzyka od (a) pacjenta, (b) dostawcy, (c) ubezpieczenia i (d) perspektywy społecznej. Wszystkie koszty zostały skorygowane o inflację z 2020 r. [47].....	30
Wykres 7 Schemat Krajowej Sieci Onkologicznej [54].....	33
Wykres 8. Leczenie systemowe raka jasnokomórkowego w stadium zaawansowanym [25].....	35