



**Agencja Oceny Technologii Medycznych  
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją leku  
Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 1 mg, 56 szt.,  
EAN 5909991004439,  
Inlyta (aksytynib), tabl. powł. 5 mg, 56 szt.,  
EAN 5909991004460  
w ramach programu lekowego:  
„Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”  
Analiza weryfikacyjna**

Nr: AOTM-OT-4351-2/2013

Data ukończenia: 29 maja 2013 r.

## Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

### Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ – ocena analizy ekonomicznej, wpływu na budżet i racjonalizacyjnej, inne prace;
2. ██████████ – koordynacja i nadzór merytoryczny, ocena analizy klinicznej, inne prace;
3. ██████████ – przeszukiwanie baz danych, przegląd rekomendacji, inne prace;
4. ██████████ – przeszukiwanie baz danych, inne prace.

### Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK, 25.04.2013	NIE	TAK
██████████ ██████████	TAK, 6.05.2013	NIE	TAK
██████████	NIE	NIE	NIE
██████████ ██████████	NIE	NIE	NIE
██████████	TAK, 22.05.2013	brak deklaracji	TAK
██████████	NIE	NIE	NIE

### Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

## Wykaz skrótów

**95% CI** (ang. *95% confidence interval*) - 95% przedział ufności  
**AE** – analiza ekonomiczna  
**AEK** – analiza efektywności klinicznej  
**Agencja/AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AWA** – analiza weryfikacyjna Agencji  
**AXI** – aksyty nib  
**BC** (ang. *base case*) - scenariusz podstawowy analizy  
**bd**- brak danych  
**BIA** (ang. *budget impact analyses*) – analiza wpływu na budżet  
**BSC** (ang. *best supportive care*) – najlepsza terapia wspomagająca  
**ChPL** - Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CI** (ang. *Confidence Interval*) – przedział ufności  
**CZN** – cena zbytu netto  
**DN** - działanie niepożądane  
**DRS** (ang. *Disease-Related Symptoms*) - podskala kwestionariusza jakości życia FKSI oceniająca objawy związane z chorobą  
**ECOG** – (ang.) Eastern Cooperative Oncology Group  
**EMA** (ang. *European Medicines Agency*) - Europejska Agencja Leków  
**EVE** – ewerolimusu  
**FKSI** (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index*) - kwestionariusz jakości życia stosowany u chorych z rakiem nerki  
**HR** - hazard względny (ang. *hazard ratio*)  
**ICER** (ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) - inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności  
**ICUR** (ang. *incremental cost-utilities ratio*) - inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności  
**IPCW** – (ang.) *inverse probability of censored weighting*  
**IRC** (ang. *Independent Review Committee*) – Niezależny Komitet Oceniający progresję choroby w badaniu AXIS  
**ITT** (ang. *intention to treat*) - zgodnie z zaplanowanym leczeniem  
**KRN** – Krajowy Rejestr Nowotworów  
**Komparator** – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  
**Lek** – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)  
**LYG** (ang. *life years gained*) - zyskane lata życia  
**MD** (ang. *Mean Difference*) – średnia różnica uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)  
**MSKCC** – (ang.) Memorial Sloan-Kettering Cancer Center  
**MTC** – (ang.) Mixed Treatment Comparison  
**mTOR** (ang. *mammalian target of rapamycin*) - cel rapamycyny u ssaków  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**na** (ang. *not applicable*) - nie dotyczy  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**Ni** - liczba chorych w grupie przyjmujących badaną interwencję  
**NICE** - (ang.) *National Institute for Health and Clinical Excellence*  
**Nk** - liczba chorych w grupie przyjmujących komparator  
**NNH5,7 mies.** - liczba chorych, których należy leczyć w celu uzyskania dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to harm*); w indeksie dolnym podano czas stosowania leczenia w ocenianym badaniu  
**NNT** (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NNT5,7 mies. - liczba chorych, których należy leczyć przez określony czas w celu uzyskania dodatkowego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*); w indeksie dolnym podano czas stosowania leczenia w ocenianym badaniu

**ns** (ang. *non-significant*) - brak istotności statystycznej

**p** (ang. *p-value*) - poziom istotności statystycznej

**PFLY** (ang. *progression-free life-years*) - lata życia wolne od progresji choroby

**PFS** (ang. *progression free survival*) - przeżycie wolne od progresji choroby

**PLA** - placebo

**POZ** - Podstawowa Opieka Zdrowotna

**QALY** (ang. *quality adjusted life-years*) - lata życia w pełnym zdrowiu

**RCC** (ang. *renal cell carcinoma*) - rak nerkowokomórkowy

**RCT** (ang. *randomized controlled trial*) - randomizowane kontrolowane badanie kliniczne

**RD** (ang. *risk difference*) - różnica ryzyka

**RECIST** – (ang.) *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

**Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej** – rozporządzenie określające sposób i procedury

przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

**Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań** – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

**RPSFT** – (ang.) *rank preserving structural failure time*

**RR** (ang. *relative risk*) - ryzyko względne

**RR** (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*) – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

**RSS** (ang. *risk sharing scheme*) – instrument podziału ryzyka

**SD** (ang. *standard deviation*) - odchylenie standardowe

**SMC** - (ang.) *Scottish Medical Consortium*

**SOR** – sorafenib

**Technologia** - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

**Ustawa o refundacji** – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

**Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

**VEGF** (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

**Wytyczne** – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

**ZN** - zdarzenia niepożądane

## Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

---

## Spis treści

<b>1. Podstawowe informacje o wniosku</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Problem decyzyjny</b> .....	<b>9</b>
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych .....	10
2.4. Problem zdrowotny.....	15
2.5. Wnioskowana technologia medyczna .....	18
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej .....	18
2.5.2. Status rejestracyjny .....	18
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją .....	19
2.5.4. Opis proponowanego programu lekowego .....	19
<b>3. Ocena analizy klinicznej</b> .....	<b>21</b>
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	21
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu .....	21
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy .....	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne .....	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....	26
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania .....	26
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia .....	26
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności .....	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	36
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	42
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej .....	42
<b>4. Ocena analizy ekonomicznej</b> .....	<b>45</b>
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne .....	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy .....	45
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	50
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	51
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej .....	53
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	53
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	55
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy .....	56
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	58
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
<b>5. Ocena analizy wpływu na budżet</b> .....	<b>60</b>

---

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	60
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet .....	61
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy .....	61
5.3.2. Obliczenia własne Agencji .....	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet .....	66
<b>6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka .....</b>	<b>67</b>
<b>7. Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>68</b>
<b>8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę .....</b>	<b>68</b>
<b>9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii .....</b>	<b>68</b>
9.1. Rekomendacje kliniczne .....	68
9.2. Rekomendacje refundacyjne .....	70
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji .....	70
<b>10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach .....</b>	<b>71</b>
<b>11. Opinie ekspertów .....</b>	<b>73</b>
<b>12. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>75</b>
<b>13. Źródła .....</b>	<b>80</b>
<b>14. Załączniki .....</b>	<b>83</b>

## 1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego  
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

19.03.2013 r.

(MZ-PLA-460-17027-2/MA/13)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku  
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439

Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460

Wnioskowane wskazanie: Produkt Inlyta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach programu lekowego  
 lek stosowany w ramach chemioterapii:  
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń  
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym  
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Lek wydawany pacjentowi bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439 – ██████████

Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna  
 analiza ekonomiczna  
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych  
 analiza racjonalizacyjna  
 inne: analiza problemu decyzyjnego, podsumowanie

---

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną*

*Wnioskodawca:*

Pfizer Polska Sp. z o.o.,  
ul. Postępu 17B,  
02-676 Warszawa, Polska

*Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:*

Pfizer Limited  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

*Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:*

Nie dotyczy

*Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:*

1. Nexavar Sorafenib 200 mg tabletki powlekane - Bayer Pharma AG
2. Afinitor Everolimus 2,5; 5; 10 mg tabletki - Novartis Europharm Ltd.
3. Votrient 200; 400 mg tabletki powlekane - Glaxo Group Ltd.

Źródło: [http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM\\_MZ/2013/15/akt.pdf](http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf)

---



## 2. Problem decyzyjny

### 2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439
- Inlyta (aksyty nib) tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aksyty nibem (ICD-10 C64)” zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 19 marca 2013 r. znak: MZ-PLA-460-17027-2/MA/13 (data wpły nienia do AOTM 20 marca 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

[Redacted content]

Pismem z dnia 9 kwietnia 2013 r. znak: AOTM-OT-4351-2(5)/KD/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem z dnia 9 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLR-460-17712-10/JA/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer Poland Sp. z o.o. (strona reprezentowana przez Panią Małgorzatę Okupny) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 8 maja 2013 r. MZ pismem MZ-PLR-460-14222-10/JA/13 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę (dokument [Redacted content])

Oдноśnie części klinicznej podmiot odpowiedzialny uzupełnił wskazane braki. Trudno jednak uznać komentarze podmiotu, szczególnie w odniesieniu do nieuwzględnienia wyników dla punktu końcowego *czas wolny od progresji choroby* w podziale na grupy pacjentów, w zależności od wcześniejszego leczenia. W analizie klinicznej przedstawiono wyniki „niezależnie od leczenia stosowanego wcześniej”. Należy wziąć jednak pod uwagę fakt, iż wnioskowane wskazanie zgodnie ze złożonym przez podmiot odpowiedzialny *Wnioskiem o objęcie refundacją, o ustalenie ceny, o wykreślenie z wykazów leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego* (wiersz 24), a także treść uzgodnionego programu jasno definiuje populację pacjentów po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów i cytokiny. Pokazanie wyników w podziale na poszczególne subpopulacje

---

wyodrębnione na podstawie wcześniejszego leczenia klinicznie uzasadnia taką właśnie konstrukcję programu.

Odnosząc się do kwestii nie uwzględnienia pazopanibu jako technologii medycznej, z którą należałoby wykonać porównanie, należy zaznaczyć, że podmiot spełnił wymagania minimalne określone w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388). Należy mieć jednak na uwadze, że pazopanib jest jednym z komparatorów, który powinien zostać ujęty w analizach. Odniesienie się do wszystkich leków finansowanych w II linii leczenia raka nerkowomórkowego, w tym pazopanibu, podniosłoby wartość przedłożonych dokumentów.

Braki wskazane w AE i BIA zostały w większości uzupełnione. Zastrzeżenia analityków AOTM zostały omówienie w rozdziałach 4. *Ocena analizy ekonomicznej* i 5. *Ocena analizy wpływu na budżet*.

Źródło: Korespondencja MZ, APD, AEK, CEA, BIA, AR, Streszczenie, Uzupełnienie

## ***2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii***

Produkt leczniczy Inlyta (aksytynib) tabl. powł. 1 i 5 mg nie stanowiła przedmiotu prac Agencji.

## ***2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych***

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<b>Sutent (sunitynib)</b>			
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego NFZ	Stanowisko RK nr 59/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” <b>jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego.</b>	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” <b>jako świadczenia gwarantowanego</b> realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).
Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego NFZ	Stanowisko RK nr 58/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 47/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych</b> z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.
Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami	Stanowisko RK nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje finansowanie</b> ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.	
Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami	Uchwała nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.	
Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami	Uchwała nr 14/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r.	<u>Zalecenia:</u> (...) RK AOTM <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.	
<b>Nexavar (sorafenib)</b>			

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” w ramach programu zdrowotnego NFZ	Stanowisko RK nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 50/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za <b>zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” <b>jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</b>	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>rekomenduje zakwalifikowanie</b> świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” <b>jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych</b> w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.
Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ	Stanowisko RK nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 48/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.	<u>Zalecenia:</u> RK <b>nie uważa za zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym raka nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego.</b>	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje zakwalifikowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego”.</b>
Finansowanie sorafenibu (Nexavar) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki	Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008r.	<u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia RK Agencji Oceny Technologii Medycznych <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.	
<b>Votrient (pazopanib)</b>			
Finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib), (...) we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Stanowiska RP nr 105/2012, 106/2012, 107/2018 i 108/2012 z dnia 30 października 2012 r.  Rekomendacje nr 95/2012, 96/2012, 97/2012 i 98/2012 Prezesa AOTM z dnia 30 października 2012 r.	<u>Zalecenia:</u> RP <b>uważa za niezasadne finansowanie</b> ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w <b>ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego:</b> „Leczenie raka nerki pazopanibem”. <b>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie</b> produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w <b>ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu</b> „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami, w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP <b>nie rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib),(...) w <b>ramach nowego programu lekowego</b> „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Prezes Agencji, <b>uważa za zasadne finansowanie</b> ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib), (...) w <b>ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego</b> „Leczenie raka nerki” w II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego NFZ	Stanowisko RK nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.  Rekomendacja Prezesa AOTM nr 49/2011 z dnia 27 czerwca 2011r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).
<b>Afinitor (ewerolimus)</b>			
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiana poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor)”	Stanowisko RK nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011r.  Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r.	<u>Zalecenia:</u> RK uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowokomórkowego”. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.
<b>Avastin (bewacyzumab)</b>			

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin) w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stawisko RK nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK <b>nie uważa za zasadne zakwalifikowanie</b> świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego.</b></p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji <b>nie rekomenduje zakwalifikowania</b> świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bevacizumab (Avastin) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, <b>jako świadczenia gwarantowanego.</b></p>
Finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu raka nerkowokomórkowego	<p>Stawisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> RK <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, <b>w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</b></p>	
<p>źródło: <a href="http://www.aotm.gov.pl/">http://www.aotm.gov.pl/</a> [29.05.2013]</p>			

## 2.4. Problem zdrowotny

### ICD-10: C 64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

**Rak nerkowokomórkowy** (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

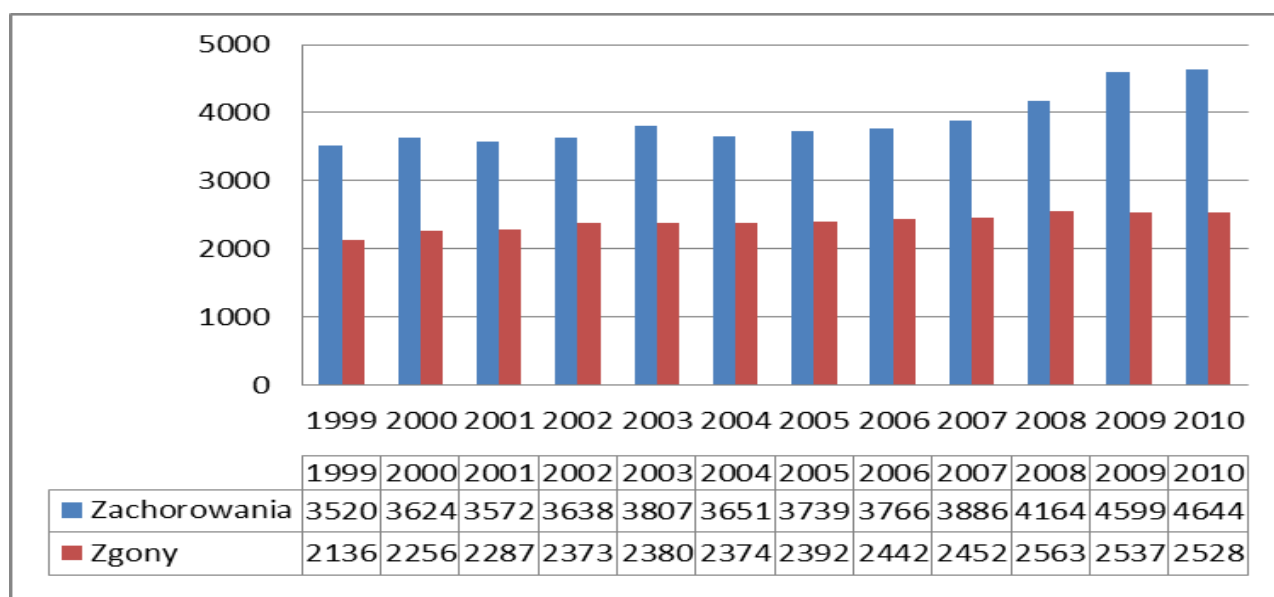
#### Epidemiologia

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% wszystkich nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią natomiast około 85-90% guzów mięszzowych nerki.

Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w 2008 r. w Polsce wyniósł 9,6 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet (Jassem 2013). Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Wśród osób obojga płci większość zgonów przypada po 65. r.ż. (60% u mężczyzn, 70% u kobiet). Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów nerki wykazują liniowy związek z wiekiem. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym (Szczeklik 2011, Szczylik 2010, Jassem 2013).

Dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2010 wskazują, że trend wzrostowy w rocznej liczbie zachorowań i zgonów na raka nerki (ICD-10: C64) wyhamowuje i przekształca się w stabilizację. Należy przy tym wziąć pod uwagę, że obserwowalny trend wzrostowy zachorowalności na nowotwory nerki częściowo może wynikać z rozwoju i upowszechnienia nowych, coraz dokładniejszych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych. w 2010 r. w Polsce zanotowano 4644 zachorowań oraz 2528 zgonów z powodu raka nerki.

**Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów na raka nerki (ICD10: C64) wg danych KRN za lata 1999-2010**



#### Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Rolę odgrywają:

- 1) zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippela i Lindaua;
- 2) czynniki nabyte
  - a) palenie papierosów – jeden z głównych czynników ryzyka;
  - b) otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet;
  - c) narażenia zawodowe – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest;

- d) nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek;
- e) napromieniowanie miednicy.

### Klasyfikacja

Istnieje wiele sposobów klasyfikowania raka nerki. Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne (podział przeprowadzono w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których wywodzi się nowotwór):

- typ jasnokomórkowy (cRCC, 80-90% przypadków);
- typ brodawkowy (pRCC, 10-15% przypadków);
- typ chromofobny (chRCC, 4-5% przypadków).

Typ brodawkowy obejmuje dodatkowo 2 podtypy – podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (<1% przypadków) typy RCC obejmują raka z kanałków zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją wg Fuhrman (stopnie G1-4) (PTOK 2011).

### Obraz kliniczny

Klasyczne objawy guza nerki (tzw. triada Virchowa – guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz) występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów.

1. Objawy podmiotowe
  - 1) krwiomocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy (odlewy światła moczowodu);
  - 2) objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami
2. Objawy przedmiotowe
  - 1) guz w jamie brzusznej;
  - 2) powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty;
  - 3) obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej) wskutek naciekania naczyń żylnych;
  - 4) wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie);
  - 5) nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

### Rozpoznanie

W 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn. w 60-70% rozpoznawanych RCC zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują miejscowe przerzuty (do węzłów chłonnych i narządów przylegających), a w 20-25% – przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby, nadnerczy) (Szczeklik 2011).

Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce u chorych niepoddawanych nefrektomii (PTOK 2011).

### Ocena zaawansowania

Oceny zaawansowania klinicznego RCC dokonuje się wg systemu TNM (ang. *tumor-nodes-metastases*), który obejmuje ocenę guza pierwotnego (*tumor*), znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych (*nodes*) oraz stwierdzenie obecności bądź braku przerzutów do narządów odległych (*metastases*).

Przebieg kliniczny i parametry przeżycia chorych są łatwiejsze do przewidzenia w świetle dość dobrze zdefiniowanych czynników prognostycznych. w praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się pięcioparametrowy model prognostyczny opublikowany w 2002 r. przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) – tzw. model Motzera dla chorych leczonych interferonem  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ).

Czynniki ryzyka stanowią:

- stan sprawności <80 w skali Karnofsky'ego;
- stężenie LDH powyżej 1,5 x górnej granicy normy;



- niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl);
- skorygowane stężenie wapnia >10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania <12 miesięcy (PTOK 2011).

Zdefiniowanie grup prognostycznych, mimo braku jasnych czynników predykcyjnych, jest także podstawą doboru optymalnej terapii, a analizy współcześnie prowadzonych badań często opierają się na tym podziale.

### Leczenie i cele leczenia

Główne dostępne metody leczenia obejmują:

- nefrektomię radykalną (doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi);
- nefrektomię oszczędzającą (usunięcie zmiany nowotworowej i pozostawienie niezmięnionej części nerki) – operację taką można rozważyć tylko u wybranych chorych, u których niewielki guz (największy wymiar <4cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli są istotne wskazania do zachowania nerki zajętej procesem nowotworowym, tzn. obecność jednej nerki, guz obustronny lub istotne uszkodzenie czynności drugiej nerki;
- embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny);
- paliatywne leczenie operacyjne, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów;
- chemioterapię i leczenie biologiczne – sama chemioterapia (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna) jest nieskuteczna. Czasową poprawę i wydłużenie przeżycia u chorych na RCC w IV stopniu zaawansowania można uzyskać, stosując chemioterapię oraz interferon  $\alpha$  (chemioimmunoterapia). u wybranych chorych z przerzutami stosuje się także interleukinę 2 w dużych dawkach. Ostatnio w leczeniu zaawansowanego raka nerki stosuje się też nowe leki ukierunkowane molekularnie: głównie sunitynib i sorafenib.
- leczenie adiuwantowe – polega na stosowaniu interferonu  $\alpha$  po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym (*Szczeklić 2011*).

Skupiając się na leczeniu farmakologicznym, leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych schorzeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem  $\alpha$ .

Immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego RCC, tym niemniej jej skuteczność jest ograniczona. Zastosowanie interleukiny 2 w wysokich dawkach oraz interferonu  $\alpha$  prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u około 6-15% chorych, a mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów poddawanych immunoterapii jest o niespełna 4 miesiące dłuższa w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano immunoterapii (*Jassem 2013*).

**Spośród leków leków ukierunkowanych molekularnie, w leczeniu systemowym dostępne są 3 grupy leków: inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus) oraz przeciwciało monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).**

### Przebieg naturalny i rokowanie

U około 25-40% chorych nowotwór nerki rozpoznawany jest w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania. Jednak niemal 1/3 chorych ma objawowe przerzuty w chwili rozpoznania, a u niemal połowy dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania. Obserwowany trend do poprawy przeżycia chorych jest wyraźnie związany z niższymi stopniami zaawansowania (50-90% przeżyć 5-letnich dla choroby ograniczonej miejscowo, natomiast w grupie z przerzutami odległymi 0-13%).

Klasyfikację grup rokowniczych w zależności od obecności czynników ryzyka opisano w tabeli poniżej.

**Tabela 2. Grupy rokownicze wg MSKCC**

Rokowanie	Definicja	Mediana czasu przeżycia
Korzystne	0 czynników ryzyka	20 miesięcy
Pośrednie	1-2 czynniki ryzyka	10 miesięcy
Niekorzystne	$\geq 2$ czynniki ryzyka	4 miesiące

Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych, podczas gdy dla raka prostaty i pęcherza moczowego współczynnik ten wynosi około 20% (na podstawie danych światowych).

Źródło: Szczelik 2011, Szczelik 2010, Jassem 2013, PTOK 2011

## 2.5. Wnioskowana technologia medyczna

### 2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 3. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

<b>Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13</b>	Inlyta tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439 Inlyta tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460
<b>Substancja czynna</b>	aksytynib
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Mechanizm działania</b>	Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń (VEGFR)-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonna, zależne od VEGF w naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym in vivo, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.

Oprócz wnioskowanych technologii, do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej dopuszczone są również inne produkty aksytynibu:

Inlyta tabl. powł. 1 mg, 28 szt., EAN 5909991004422  
Inlyta tabl. powł. 1 mg, 180 szt., EAN 5909991004446  
Inlyta tabl. powł. 5 mg, 28 szt., EAN 5909991004453  
Inlyta tabl. powł. 5 mg, 60 szt., EAN 5909991004477

Źródło: ChPL\_Inlyta

Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15) <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2013&act=15>

### 2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Procedura rejestracyjna</b>	Centralna
<b>1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu</b>	3 września 2012 r.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną
<b>Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu</b>	Zalecana początkowa dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki. W przypadku wymiotów lub pominięcia dawki produktu leczniczego, nie należy

	przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę należy przyjąć o zwykłej porze. Zaleca się, aby zwiększanie lub zmniejszanie dawki odbywało się na podstawie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.
<b>Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego</b>	Wnioskowane wskazanie jest jedynym zarejestrowanym wskazaniem Inlyty.
<b>Przeciwwskazania</b>	Nadwrażliwość na aksyty nib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
<b>Lek sierocy (TAK/NIE)</b>	-

Źródło: wniosek podmiotu, ChPL\_Inlyta

FDA (U. S. Food and Drug Administration) 27 stycznia 2012 r. zatwierdziła stosowanie aksyty nibu (Inlyta) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia systemowego.

Źródło:

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails&#totable>

### 2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 5. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

<b>Cena zbytu netto (CZN)</b>	Inlyta tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439 – ██████████ Inlyta tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460 – ██████████
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	██████████
<b>Proponowany instrument dzielenia ryzyka</b>	████████████████████ ██ ██

Źródło: wniosek, CEA

### 2.5.4. Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 6. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

<b>Nazwa programu</b>	LECZENIE RAKA NERKI AKSYTYNIBEM ( ICD-10 C 64)
<b>Cel programu</b>	brak
<b>Kryteria włączenia do programu</b>	1. Do programu mogą być zakwalifikowani pacjenci spełniający następujące kryteria: 1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym; 2) nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym); 3) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokiną; 4) uprzednie wykonanie nefrektomii (radycznej lub oszczędzającej); 5) udokumentowana obecność przerzutów narządowych; 6) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą KT lub MR

	<p>z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>7) nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) korzystne lub pośrednie rokowanie według skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center);</p> <p>10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>11) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>12) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi:</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy,</li> </ul> <p>b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p> <p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba płytek krwi większa lub równa <math>10^5/\text{mm}^3</math>,</li> <li>- bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa <math>1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>- poziom hemoglobiny większy lub równy 9,5 g/dl;</li> </ul> <p>13) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>2. Do programu, w okresie nieprzekraczającym 6 miesięcy od daty wejścia w życie pierwszej decyzji o objęciu refundacją leku zawierającego substancję czynną aksytynib, kwalifikowani są również pacjenci uprzednio leczeni tą substancją czynną w ramach innego sposobu finansowania terapii (za wyjątkiem badań klinicznych) w celu zapewnienia kontynuacji terapii.</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<p>1) udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;</p> <p>2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na aksytynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO;</p> <p>4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego;</p> <p>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia;</p> <p>6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p>
<b>Dawkowanie i sposób podawania</b>	<p>Zalecana początkowa dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę.</p> <p>1. U pacjentów tolerujących początkową dawkę aksytynibu 5 mg dwa razy na dobę, u których przez dwa kolejne tygodnie nie wystąpiły działania niepożądane &gt; stopnia 2. (tj. nie wystąpiły ciężkie działania niepożądane zgodnie z kryteriami opisującymi działania niepożądane CTCAE) można zwiększyć dawkę leku do 7 mg dwa razy na dobę z wyjątkiem pacjentów, u których ciśnienie tętnicze krwi wynosi &gt; 150/90 mmHg lub którzy otrzymują leczenie obniżające ciśnienie krwi. Następnie, stosując te same kryteria, u pacjentów tolerujących aksytynib w dawce 7 mg dwa razy na dobę, można zwiększyć dawkę do maksymalnej dawki 10 mg dwa razy na dobę.</p> <p>W przypadku wystąpienia działań niepożądanych należy przerwać leczenie lub zmodyfikować dawkowanie leku.</p>
<b>Monitorowanie leczenia</b>	<p><b>A. Badania przy kwalifikacji</b></p> <p>W ramach kwalifikacji pacjenta do udziału w programie konieczne jest wykonanie następujących badań:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) histologiczne potwierdzenie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 50% utkania) komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>2) morfologia krwi z rozmazem;</li> <li>3) oznaczenie stężenia hemoglobiny;</li> <li>4) oznaczenie stężenia mocznika;</li> <li>5) oznaczenia stężenia kreatyniny;</li> <li>6) oznaczenie stężenia bilirubiny;</li> <li>7) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</li> <li>8) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</li> </ol>

	<p>9) oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);  10) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);  11) oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;  12) oznaczenie białka w moczu;  13) inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;  14) test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;  15) badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;  16) badanie RTG klatki piersiowej (wyłącznie w przypadku możliwości wykonania pomiaru zmian chorobowych i oceny odpowiedzi na leczenie);  17) badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów lub/i radioterapii);  18) elektrokardiogram (EKG);  19) pomiar ciśnienia tętniczego;  20) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>B. Monitorowanie leczenia aksytynibem:</b></p> <p><b>1. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia:</b></p> <p>1) morfologia krwi z rozmazem;  2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;  3) oznaczenia stężenia kreatyniny;  4) oznaczenie stężenia bilirubiny;  5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;  6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;  7) oznaczenie aktywności LDH;  8) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej.  9) oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH);  10) oznaczenie białka w moczu.  11) EKG</p>
<p><b>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>

Źródło: Korespondencja MZ


### 3. Ocena analizy klinicznej

#### 3.1. Alternatywne technologie medyczne

##### 3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„W ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego jest obecnie stosowany sorafenib lub ewerolimus.”	„Stosowanie aktytynibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego może zastąpić (u części chorych) leczenie sorafenibem i ewerolimusem.”	„Najtańszą technologią stosowaną w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego jest sorafenib”	„Dotychczasowe badania wskazują, że ewerolimus i aktytyn b są skuteczniejsze niż sorafen b w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego. Nie przeprowadzono jednak dotychczas bezpośredniego porównania obu leków.”	„Obecne opracowanie Zalecenia Postępowania Diagnostyczno- Terapeutycznego zalecają – w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej – stosowanie sorafenibu lub ewerolimusu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo- komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego.”
[REDAKTOWANE]	„Obecne opracowanie Zalecenia Postępowania Diagnostyczno- Terapeutycznego zalecają – w zależności od indywidualnej sytuacji klinicznej – stosowanie sorafenibu lub ewerolimusu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo- komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego.”	„Zastosowanie axitinibu - proponowanej technologii medycznej spowoduje zastąpienie dotychczas stosowanego inhibitora mTOR - afinitoru. Grupą chorych, których można prowadzić w obserwacji, są ci którzy są w trakcie leczenia inhibitorem kinaz, bądź mTOR, u których obserwujemy wolno postępującą progresję (slow progressor - powolnie progresujący) - kryteria Escudier, Szczylik et al. Naturę Rev.Clin.Oncol.2012. Nie znane są wskazania do odstawienia stosowanej technologii, w wypadku długotrwałej stabilizacji choroby”	„Interferon 2alfa - nie rekomendowany na świecie. Rekomendowany jedynie w kombinacji z bevacizumabem, jako leczenie i linii u chorych w stanie WHO - 0 i nieoperacyjnymi zmianami w miąższu płuc.”	„W II linii leczenia nie ma wyboru. Jest tylko jedna opcja terapeutyczna dla chorych leczonych w i linii inhibitorami kinaz tyrozynowych - to inhibitor mTOR - afnitor (everolimus)”	Jak wcześniej opisano

	<p>„Obecnie w Polsce brak technologii medycznych we wskazaniu II -giej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowo komórkowego o utkaniu jasno komórkowym w zakresie &gt; 50%. , dostępne technologie dopuszczają raka nerkowo komórkowego o utkaniu jasno komórkowym ,ale &gt; 60%.”</p>	<p>„Wnioskowana technologia może częściowo zastąpić technologię dotyczącą drugiej linii leczenia w raku nerkowo komórkowym o utkaniu jasno komórkowym opartą o Ewerolimus (po Sutencie lub Pazopanibie) lub opartą o Sorafenib (po cytokinach)”</p>	<p>„Wszystkie dostępne technologie w tym wskazaniu mają porównywalną cenę”</p>	<p>„W rekomendacjach PTOK i PUO „ Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2011 za najskuteczniejszą terapię w II-giej linii w zaawansowanych rakach nerkowo komórkowych po pierwotnym stosowaniu immunoterapii cytokinami zaleca się Sorafenib i Pazopanib, zaś po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych( Sutent, Sorafenib) zalecany jest jako najbardziej skuteczny na podstawie analizy badania III fazy- Ewerolimus”</p>	<p>„Zalecenia dotyczące praktyki klinicznej - zalecenia ESMO i NCCN , dotyczą stosowania w II - giej linii w zaawansowanym raku nerkowo komórkowym po pierwotnym leczeniu Sutentem, Pazopanibem,- everoimimus, Aksyty nib .Po leczeniu cytokinami w pierwszej linii ,zaleca się stosowanie w II-giej linii Sorafenibu, Pazopanibu i Aksyty nibu .Aksyty nib jest nowym drugiej generacji inhibitorem waskularno- endotelialnego czynnika wzrostu (VEGF) receptora 1- 3 o udowodnionej największej skuteczności w tym zakresie w porównaniu do Sutentu, Pazopanibu i Sorafenibu - Drugs2012 Dec24;72(18):2375-84</p> <p>W badaniach III fazy wykazał skuteczność w obiektywnej odpowiedzi OR, oraz w wydłużeniu czasu wolnego do progresji PFS. , wykazał dobrą tolerancję z niskim odsetkiem toksyczności w stopniu G3 i G4- J. Clin. Oncol,2013 Jan 24 .</p> <p>W badaniu II fazy gdzie stosowano Aksyty nib w II-giej linii po cytokinach uzyskano 5-letnie przeżycie u 20,6% z medianą przeżycia 5,9 lat, obiektywną odpowiedź OR uzyskano u 82% ,a medianę czasu wolnego do progresji PFS 28,3 m- Clin.Genitourin Cancer 2013 Feb 4.”</p>
---	--	---	--	--	---

Źródło:



Tabela 8. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w raku nerki ICD-10 C64 (zgodnie z programem leczenia raka nerki – II linia leczenia)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>									
Pazopanibum	Votrient, tabl. powl., 200 mg	30 tabl.	5909990764877	1110.0, Pazopanib	2980,8	3159,65	3159,65	bezpłatne	0
	Votrient, tabl. powl., 200 mg	90 tabl.	5909990764884		8942,4	9478,94	9478,94		
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	30 tabl.	5909990764891		5961,6	6319,3	6319,3		
	Votrient, tabl. powl., 400 mg	60 tabl.	5909990764907		11923,2	12638,59	12638,59		
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powl., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	1078.0, Sorafenib	15660	16599,6	16599,6		
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	1086.0, Ewerolimus	12088,44	12813,75	8564,37		
	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598		16159,18	17128,73	17128,73		

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.



### 3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Tabela 9. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Sorafenib (Nexavar)	Wybór oparto na polskich i międzynarodowych wytycznych oraz rekomendacjach RK i Prezesa AOTM oraz praktykę kliniczną	Brak uwag. Wybór zgodny z zapisami obowiązującego programu lekowego odnośnie technologii stosowanych w II linii leczenia.
Ewerolimus (Afnitor)		

W analizach nie uwzględniono jako technologii alternatywnej pazopanibu. Wnioskodawca argumentował, że „pazopanib, pomimo wskazania go w wytycznych leczenia raka nerkowokomórkowego oraz rekomendację AOTM, został pominięty ze względu na brak ostatecznej decyzji administracyjnej w sprawie refundacji leku. Aktualnie terapia pazopanibem nie jest finansowana ze środków publicznych a brak finansowania pazopanibu w obecnej sytuacji jest równoznaczny z brakiem stosowania leku w praktyce klinicznej.”

Nie wzięto jednak pod uwagę faktu, iż powyższa rekomendacja umożliwia dalsze finansowanie tego produktu w ramach programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej i zgodnie z dostępnymi danymi takie finansowanie ma miejsce.

Podsumowując: Pazopanib, który wymieniany jest jako jedna z terapii II linii leczenia mRCC w wytycznych klinicznych, posiadał w chwili złożenia wniosku pozytywną rekomendację Prezesa AOTM, był finansowany ze środków publicznych, w związku z czym zdaniem AOTM powinien znaleźć się w przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analizach HTA dla leku Inlyta jako jeden z komparatorów.

Źródło: APD

### 3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie opracowań wtórnych. Łącznie, we wszystkich przeszukanych pod kątem badań wtórnych bazach (w tym MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library), odnaleziono 4 publikacje, spośród których 3 nie miały cech przeglądu systematycznego. Ostatecznie zidentyfikowano 1 opracowanie wtórne Coppin 2011 dotyczące analizowanego problemu decyzyjnego, tj. oceny stosowania leków ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki w tym aksyty nibu, który zdecydowano się do włączyć do AEK. Wyniki opublikowanego przeglądu zamieszczono w tabeli poniżej.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p><b>Coppin 2011</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> nie zadeklarowano</p>	<p><b>Cel:</b> ocena wpływu leków ukierunkowanych molekularnie u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki (RCC).</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa</p> <p><b>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem:</b> do czerwca 2011</p>	<p><b>Populacja:</b> chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym</p> <p><b>Interwencja:</b> terapie celowane w leczeniu raka nerkowokomórkowego (w tym aksyty nib 1 RCT AXIS)</p> <p><b>Punkty końcowe:</b> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival), przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival), odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. objective response rate) zgodnie z kryteriami RECIST, ocena wyników .</p> <p><b>Inne:</b> publikacja w języku angielskim</p>	<p><b>Włączone badania:</b> włączono 28 publikacji (przy czym omówiono wyniki 26 publikacji. 2 odrzucono jako zbyt małe). Jedną publikacją dotyczyła AXI i było to badanie AXIS</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b> W ramach przeglądu przedstawiono wyniki badania AXIS porównującego doustne podawanie SOR 400 mg 2xdz i AXI 5 mg 2xdz. Przedstawiono wyniki uzyskanej mediany PFS dla wszystkich pacjentów z grupy AXI 6,7 m-ca w porównaniu do grupy SOR 4,7 m-ca, HR 0,67, p &lt; 0,001, w subpopulacji pacjentów po wcześniejszym leczeniu sunitynibem HR 0,74, po wcześniejszym leczeniu cytokinami HR 0,46. Dokładne omówienie wyników badania AXIS znajduje się w rozdziale <b>Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. Błąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania.</b></p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b> leki antyVEGF i inhibitory mTOR wydłużają PFS zarówno w I jak i II linii leczenia. Leczenie to rzadko daje całkowite odpowiedzi, a tym samym nie prowadzi do wyleczenia</p>

### 3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

##### 3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AEK) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych, przeglądów systematycznych i metaanaliz: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), The Cochrane Library, Centre for Reviews and Dissemination;
- przeszukanie baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA) tj. przeszukano bazy badań wtórnych na stronach wybranych agencji oceny technologii medycznych zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym: NICE (National Institute for Clinical Excellence), NCCHTA (National Coordinating Centre for Health Technology Assessment), SBU (Statens beredning för medicinsk utvärdering), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), SMC (Scottish Medicines Consortium);
- korzystanie z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, wyszukiwarek internetowych, rejestru badań klinicznych: (<http://www.controlled-trials.com/>), rejestru badań klinicznych (<http://clinicaltrials.gov/>), stron internetowych producenta leku: <http://www.pfizer.com.pl/> oraz <http://www.pfizer.com/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono w czerwcu 2012 r. i zaktualizowano wyszukiwanie badań z datą odcięcia 22 listopada 2012 r. przy zachowaniu wcześniejszej metodyki.

Wyszukiwanie prowadzone było niezależnie przez dwie osoby.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a. w strategiach wyszukiwania przedstawionych w AEK wnioskodawcy (tab. 2 i 5) nieprawidłowo połączono hasła dotyczące wnioskowanej technologii. Wydaje się być to jednak błąd wynikły z nieprawidłowego kopiowania.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo AXI w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia do 2 kwietnia 2013 r. w ramach wyszukiwania własnego poza opracowaniami wyszukany przez autorów AW nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

##### 3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	dorośli chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym po niepowodzeniu leczenia cytokinami/sunitynibem	-	Populacja zgodna z opisem programu i wskazaniem rejestracyjnym
Interwencja	aksytynib	-	Interwencja zgodna z wnioskiem
Komparatory	sorafenib i ewerolimus	-	Interwencje zgodne z opisem programu lekowego. Brak jednak finansowanego w chwili obecnej pazopanibu
Punkty końcowe	Nie stosowano ograniczeń odnośnie punktów końcowych		Brak uwag
Typ badań	- prospektywne, - z randomizacją, - z grupą kontrolną. - obserwacyjne z grupą kontrolną	- pogładowy i przeglądowy charakter publikacji, - badania opisowe (dla sorafenibu i ewerolimus); w tym opisy	Brak uwag

	(badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) – opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM).	przypadków lub serii przypadków), – doniesienia dostępne jedynie w postaci doniesień konferencyjnych (dla sorafenibu i ewerolimusu), – badania dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych, – badania odnoszące się do mechanizmów choroby lub mechanizmów leczenia, – badania porównujące różne dawki tego samego leku	
<b>Inne kryteria</b>	Nie stosowano ograniczeń językowych		Brak uwag.

### 3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją. Jedno badanie bezpośrednio porównywało zastosowanie aksytynibu (AXI) i sorafenibu (SOR) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną – badanie AXIS. Pozostałe 2 zidentyfikowane badania wykorzystano do wykonania porównania pośredniego AXI vs. EVE (badanie TARGET – SOR vs. PLC i badanie RECORD-1 – EVE vs. PLC).

Ponadto w analizie klinicznej podmiotu przedstawiono wyniki 5 badań opisowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AXI w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>AXIS</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> badanie sponsorowane przez Pfizer Inc.</p>	<p>Międzynarodowe (22 kraje), wieloośrodkowe (175 ośrodków), kontrolowane, otwarte badanie kliniczne z randomizacją, III fazy.</p> <p>Mediana okresu przyjmowania leku: dla AXI 6,4 miesiąca, dla SOR 5,0 miesiąca.</p> <p>Badanie typu superiority.</p> <p>3 pkt w skali Jadad.</p> <p>Podtyp IIA.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AXI 2-10 mg/2xd*, n=361</li> <li>• SOR 400 mg/2xd**, n=362</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>– histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym;</li> <li>– choroba mierzalna wg RECIST 1.0 i progresja choroby po leczeniu systemowym I linii dopuszczonym do stosowania w momencie projektowania badania (SUN, BEV + INT α, TEM, cytokiny);</li> <li>– co najmniej 2 tyg. od zakończenia leczenia I linii (co najmniej 4 tyg. od zakończenia leczenia BEV i INT α);</li> <li>– stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG;</li> <li>– przewidywana długość życia co najmniej 12 tyg;</li> <li>– prawidłowa czynność nerek, wątroby oraz prawidłowe wyniki badań hematologicznych.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– choroba nowotworowa inna niż rak nerki;</li> <li>– stosowanie lub przewidywane zapotrzebowanie na inhibitory izoenzymu CYP3A4 cytochromu P450, induktory izoenzymów CYP3A4 oraz CYP1A2;</li> <li>– zakażenie HIV lub rozpoznanie AIDS;</li> <li>– przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>– niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał serca, niekontrolowana dławica piersiowa, zastoinowa niewydolność serca lub udar mózgu w ciągu ostatnich 12 m-cy;</li> <li>– zakrzepica żył głębokich lub zatorowość płucna w ciągu ostatnich 6 m-cy.</li> </ul> <p>N=723 (714 analiza bezpieczeństwa)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (które wystąpi wcześniej).</li> </ul> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>);</li> <li>– odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>);</li> <li>– czas trwania odpowiedzi na leczenie;</li> <li>– czas do nasilenia objawów choroby;***</li> <li>– złożony punkt końcowy: czas do zgonu, progresji choroby lub nasilenia objawów choroby.</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<p><b>TARGET</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Bayer Pharmaceuticals i Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>Międzynarodowe (19 krajów), wieloośrodkowe (117 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, III fazy.</p> <p>Mediana okresu przyjmowania leku: dla sorafenibu 23 tyg, dla placebo 12 tyg.</p>	<p>sorafenib 400 mg/2xd, ** n=451 placebo, n=452</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>– histologicznie potwierdzony jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy z przerzutami i progresja podczas leczenia systemowego i linii w ciągu ostatnich 8 miesięcy;</li> <li>– stan sprawności 0 lub 1 wg ECOG;</li> <li>– korzystne lub pośrednie rokowanie wg klasyfikacji MSKCC;</li> <li>– przewidywana długość życia co najmniej 12 tygodni;</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie całkowite (OS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem zgonu;</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub</li> </ul>

	<p>Mediana okresu obserwacji w obu grupach wynosiła 6,6 miesiąca.</p> <p>Badanie typu superiority. 5 pkt w skali Jadad.</p> <p>Podtyp IIA.</p>		<ul style="list-style-type: none"> <li>– prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby, trzustki i nerek;</li> <li>– czas protrombinowy lub czas częściowej tromboplastyny &lt;1,5 razy górna granica normy</li> </ul> <p>– <u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przerzuty do mózgu;</li> <li>– wcześniejsza ekspozycja na terapię anti-VEGF.</li> </ul> <p>N=903 (902 analiza bezpieczeństwa)</p>	<p>zgonu;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. objective response rate);</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>
<p><b>RECORD-1</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Novartis Oncology</p>	<p>Międzynarodowe (3 kraje), wieloośrodkowe (86 ośrodków), kontrolowane badanie kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, III fazy.</p> <p>Mediana okresu przyjmowania leku: dla EVE 95 dni, dla PLC 57 dni.</p> <p>Badanie typu superiority.</p> <p>5 pkt w skali Jadad.</p> <p>Podtyp IIA.</p>	<p>ewerolimus 10 mg/d + BSC,*** n=272 placebo + BSC, n=138</p> <p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek: co najmniej 18 lat;</li> <li>– przerzutowy rak nerkowokomórkowy z komponentem jasnokomórkowym i progresja choroby podczas leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia leczenia;</li> <li>– dopuszczalne leczenie bawacyzumabem, interleukiną 2 i interferonem <math>\alpha</math>;</li> <li>– choroba mierzalna wg RECIST;</li> <li>– stan sprawności <math>\geq 70\%</math> w skali Karnofsky'ego;</li> <li>– prawidłowy obraz szpiku kostnego, prawidłowa czynność wątroby i nerek.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– wcześniejsze leczenie inh bitorem mTOR (temsyrolimus);</li> <li>– nieleczone przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego;</li> <li>– niekontrolowane schorzenia takie jak: niestabilna dławica piersiowa, objawowa niewydolności serca, przebyty ostatnio zawał mięśnia sercowego, cukrzyca.</li> </ul> <p>N=410 (404 analiza bezpieczeństwa)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) zdefiniowane jako czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny</li> </ul> <p><u>Drugorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– przeżycie całkowite (OS);</li> <li>– odsetek chorych z obiektywną odpowiedzią na leczenie (ORR, ang. objective response rate);</li> <li>– objawy związane z chorobą;</li> <li>– jakość życia;</li> </ul> <p><u>Bezpieczeństwo</u></p>	

\* początkowa dawka AXI 5 mg/2xd mogła zostać zwiększona do 7 mg/2xd i 10 mg/2xd lub zmniejszona do 3 mg/2xd i 2 mg/2xd, w zależności od tolerancji;

\*\* dawka SOR, w przypadku nietolerancji, mogła zostać zmniejszona do 400 mg dziennie lub 400 mg co drugi dzień;

\*\*\* W przypadku nietolerancji dawka EVE została zmniejszona do 5 mg/d

W poniższej tabeli zebrano definicje punktów końcowych włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Ze względu na fakt, iż porównanie pośrednie z EVE oparto na wynikach przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego, tylko te dwie definicje punktów końcowych z badań TARGET i RECORD-1 podano w poniższej tabeli.

**Tabela 12. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

Punkt końcowy	Badanie		
	AXIS	TARGET	RECORD-1
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, ang. progression free survival)	czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (które wystąpi wcześniej).	czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby wg RECIST lub zgonu	czas między randomizacją a wystąpieniem progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny
Przeżycie całkowite (OS, ang. overall survival)	czas od randomizacji do zgonu	czas między randomizacją a wystąpieniem zgonu	czas między randomizacją a wystąpieniem zgonu
Całkowita odpowiedź na leczenie	ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych, zmniejszenie wielkości wszystkich węzłów chłonnych poniżej 10 mm w osi krótkiej;	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o >30%, określane w stosunku do wartości wyjściowej;	-	-
Choroba stabilna ≥20 tygodni	zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%;	-	-
Choroba stabilna <20 tygodni	zmniejszenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów mniej niż o 30% lub zwiększenie wymiarów guza lub sumy wymiarów guzów o mniej niż 20%;	-	-
Progresja choroby	zwiększenie o >20% wymiarów guza lub sumy największych wymiarów guzów (bezwzględny wzrost sumy wymiarów o min. 5 mm) i/lub pojawienie się nowych ognisk nowotworowych;	-	-
Łączna odpowiedź na leczenie	odpowiedź całkowita lub częściowa;	-	-
Czas trwania odpowiedzi na leczenie	czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu;	-	-
Czas do nasilenia objawów choroby	2 kolejne zmniejszone wyniki kwestionariusza FKSI-15 o co najmniej 5 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym lub kwestionariusza FKSI-DRS o co najmniej 3 pkt w porównaniu z wynikiem początkowym (w przypadku wyniku końcowego jeden zmniejszony wynik był wystarczający).	-	-

Tabela 13. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza
RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)	Zestaw kryteriów umożliwiających obiektywną ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie, najczęściej na podstawie tomografii komputerowej, rzadziej — innych metod obrazowych. Możliwe rodzaje odpowiedzi: odpowiedź całkowita (CR, complete response) — do badania przed leczeniem; progresja choroby (PD, progressive disease) — powiększenie się wymiarów zmian o co najmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą wymiarów w trakcie badania lub pojawienie się nowej zmiany; stabilizacja (SD, stable disease) — wszystkie pozostałe przypadki
ECOG (Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group)	Skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową. Używana jest przez lekarzy i badaczy w celu oszacowania progresji choroby, wpływu choroby na wykonywanie codziennych czynności przez pacjenta oraz w celu określenia właściwego postępowania terapeutycznego i prognozowania. Rozpiętość od 0 - sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności bez ograniczeń do 5 - zgon
Skala Karnofsky'ego	Skala Karnofsky'ego pozwala określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalif kowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – zgon.
Klasyfikacja ryzyka wg MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)	Klasyfikacja ryzyka wg MSKCC uwzględnia 5 czynników rokowniczych u chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym: <ul style="list-style-type: none"> <li>– upośledzony stan ogólnej sprawności;</li> <li>– obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej;</li> <li>– podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej;</li> <li>– zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi;</li> </ul> czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy. Sumowanie występujących czynn ków daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych: rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka; rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka; rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka. U chorych wcześniej leczonych z powodu przerzutowego raka nerkowokomórkowego jako czynniki ryzyka zidentyfikowano: niski stan sprawności wg Karnofsky'ego, niskie stężenie hemoglobiny we krwi, zwiększone stężenie wapnia w surowicy. Rokowanie chorych oceniono jako korzystne (0 czynników ryzyka spośród wymienionych), pośrednie (1 czynnik ryzyka spośród wymienionych) lub niekorzystne (2-3 czynniki ryzyka spośród wymienionych).
Kwestionariusz FKSI-15 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-15)	Kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-15 (FKSI-15) służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Kwestionariusz ten składa się z 15 pytań, spośród których każde jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt). Maksymalny możliwy do uzyskania wynik to 60 pkt, a większa wartość FKSI-15 odzwierciedla lepszy stan zdrowia. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza FKSI-15 wynosi 3-5 pkt.
Kwestionariusz FKSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms)	Podskala kwestionariusza FKSI składająca się z 9 pytań dotyczących objawów związanych z chorobą u chorych z rakiem nerki (brak energii, zmęczenie, ból, ból kości, zmniejszenie masy ciała, duszność, kaszel, gorączka i krwimocz). Każde z pytań jest skalą 5-cio punktową (zakres: 0-4 pkt), a maksymalny możliwy do uzyskania wyn k FKSI-DRS to 36 pkt. Większa wartość FKSI-DRS odzwierciedla lepszy stan zdrowia (mniej objawów choroby). Minimalna istotna różnica dla kwestionariusza FKSI-DRS wynosi 2-3 pkt.
EQ-5D (The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire Score)	Narzędzie do pomiaru zależnej od zdrowia jakości życia i opisu stanu zdrowia, na które składa się ocena w zakresie 5 obszarów (zdolność poruszania się, samoopieka, czynności codzienne, ból/dyskomfort oraz niepokój/depresja) oraz drugiego komponentu – wizualnej skali analogowej (VAS, visual analogue scale; ocena stanu zdrowia). Wynik kwestionariusza EQ-5D zawiera się w przedziale -0,59-1,00, gdzie wartość 1,00 oznacza pełne zdrowie, a wartość 0 – zgon. Wartości ujemne oznaczają stany zdrowotne gorsze od zgonu. Minimalna istotna różnica (ang. minimal important difference, MID) dla kwestionariusza EQ-5D wynosi 0,074 pkt. Kwestionariusz został zwalidowany również w warunkach polskich.

### 3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją. Jedno badanie porównywało zastosowanie aksyty nibu (AXI) i sorafenibu (SOR) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną – badanie AXIS. Pozostałe 2 zidentyfikowane badania

wykorzystano do wykonania porównania pośredniego AXI vs. EVE (badanie TARGET – SOR vs. PLC i badanie RECORD-1 – EVE vs. PLC).

Jakość badań klinicznych została oceniona za pomocą skali Jadad. Oceniano opis procesu randomizacji, opis metod zaślepienia badania oraz opis chorych, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania. Badania TARGET i RECORD-1 uzyskały maksymalną liczbę 5 pkt. Badanie AXIS uzyskało 3 pkt. ze względu na fakt, iż było badaniem otwartym i pacjenci oraz badacze wiedzieli jaki produkt otrzymuje pacjent. Ocena przeżycia wolnego od progresji oraz obiektywnej odpowiedzi była dokonywana przez niezależnego radiologa, który nie miał wiedzy na temat leku otrzymywanego przez pacjenta.

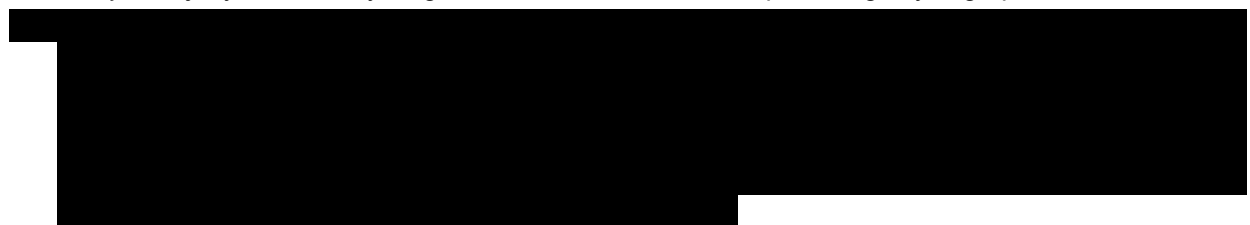
W ramach poszczególnych badań proces randomizacji był skuteczny i nie raportowano istotnych różnic w charakterystyce chorych włączonych do poszczególnych ramion. W badaniach poszczególne punkty końcowe dotyczące skuteczności oceniano w populacji ITT, natomiast punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa – w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.

Wnioskodawca nie wskazał na inne ograniczenia badania AXIS poza brakiem zaślepienia.

### 3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Ograniczenia wskazane przez autorów AEK i podtrzymane przez AOTM:

- niewielka liczba odnalezionych badań randomizowanych dotyczących oceny skuteczności i bezpieczeństwa aksyтынibu w porównaniu z sorafenibem;
- brak badań bezpośrednio porównujących aksyтынib z ewerolimusem, a porównanie pośrednie było możliwe jedynie poprzez badania AXIS (aksyтынib vs. sorafenib), TARGET (sorafenib vs. placebo) i RECORD-1 (ewerolimus vs. placebo). Różnice we wcześniejszym leczeniu chorych włączonych do poszczególnych badań oraz różnice w ich rokowaniu powodują jednak, że porównanie pośrednie aksyтынibu z ewerolimusem należy interpretować z ostrożnością. Dodatkowo na obniżenie wiarygodności wpływają ograniczenia samej metody analitycznej porównania pośredniego przez podwójną grupę referencję z wykorzystaniem pojedynczych badań;
- w badaniach AXIS i RECORD-1 nie podano dokładnych danych dotyczących okresu obserwacji chorych, a jedynie mediany długości stosowania leczenia w poszczególnych grupach;

- 
- w celu uwzględnienia pełnego efektu terapeutycznego do analizy włączono także badania obserwacyjne z grupą kontrolną (badania kohortowe oraz kliniczno-kontrolne) oraz badania opisowe (serie przypadków, badania grupy pacjentów; poziom IV A-C klasyfikacji doniesień naukowych wg AOTM) dotyczące aksyтынibu. Ze względu na metodykę wiarygodność tych badań jest jednak obniżona.

Należy mieć na uwadze także inne ograniczenia takie jak:

- brak możliwości weryfikacji niektórych danych zawartych w analizie Wnioskodawcy takich jak część raportowanych zdarzeń niepożądanych dla których źródłem informacji były nieopublikowane dane Wnioskodawcy;
- podobne założenie dotyczy wykonanego porównania pośredniego i wykorzystania danych niepublikowanych; brak dokładnego opisu przeprowadzonego porównania pośredniego;
- w analizie nie przeprowadzono porównania z pazopanibem, który w chwili składania wniosku o objęcie refundacją AXI uzyskał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM oraz stanowisko Rady Przejrzystości odnośnie finansowania ze środków publicznych;
- w analizie odnaleziono pomyłki (raportowanie wyników bezpieczeństwa) wynikających z błędnego kopiowania (wartości parametru RR wstawiano do kolumny parametru RD). Dane do analizy weryfikacyjnej przepisano z prawidłowych danych z wykresów znajdujących się w AEK.

### 3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Ocenę skuteczności AXI w porównaniu z SOR przeprowadzono na podstawie randomizowanego badania AXIS. Uzyskane wyniki zebrano w poniższej tabeli. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.



Tabela 14. Wyniki analizy skuteczności dla porównania AXI i SOR – badanie AXIS

Punkt końcowy		AXI N=361	SOR N=362	HR (95% CI), p	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT <sub>5,7 mca</sub> (95% CI)
Przeżycie wolne od progresji (mediana m-ce) Populacja ogólna	Ocena badacza	8,3 [6,6; 9,0]	5,6 [4,7; 6,5]	0,658 [0,543; 0,798], <0,0001	-	-	-
	Ocena Niezależnego Komitetu	6,7 [6,3; 8,6]	4,7 [4,6; 5,6]	0,665 [0,544; 0,812], <0,0001	-	-	-
PFS pacjenci leczeni wcześniej cytokinami AXI n=126 (35%); SOR n=125 (35%)	Ocena badacza	12,0 [10,1; 13,8]	8,3 [6,6; 9,9]	0,636 [0,449; 0,900] 0,0049	-	-	-
	Ocena Niezależnego Komitetu	12,1 [10,1; 13,9]	6,5 [6,3; 8,3]	0,464 [0,318; 0,676] <0,0001	-	-	-
PFS pacjenci leczeni wcześniej sunitynibem AXI n=194 (54%); SOR n=195 (54%)	Ocena badacza	6,5 [4,8; 7,6]	4,5 [3,0; 4,7]	0,636[0,494; 0,818] 0,0002	-	-	-
	Ocena Niezależnego Komitetu	4,8 [4,5; 6,4]	3,4 [2,8; 4,7]	0,741 [0,573; 0,958] 0,0107	-	-	-
PFS pacjenci leczeni wcześniej bewacyzumabem AXI n=29 (8%); SOR n=30 (8%)	Ocena badacza	6,5 [2,8; 8,3]	4,5 [3,0; 6,5]	0,753 [0,365; 1,553] 0,2126	-	-	-
	Ocena Niezależnego Komitetu	4,2 [2,8; 6,5]	4,7 [2,8; 6,7]	1,147 [0,568; 2,317] 0,6366	-	-	-
PFS pacjenci leczeni wcześniej temsyrolimusem AXI n=12 (3%); SOR n=12 (3%)	Ocena badacza	2,6 [1,5; 17,1]	5,7 [2,6; 8,3]	1,210 [0,433; 3,382] 0,6342	-	-	-
	Ocena Niezależnego Komitetu	10,1 [1,5; 10,2]	5,3 [1,5; 10,1]	0,511 [0,140; 1,865] 0,1425	-	-	-
Przeżycie całkowite (mediana m-ce) [95% CI]		20,1 [16,7; 23,4]	19,2 [17,5; 22,3]	0,969 [0,800; 1,174], p=0,374	-	-	-
████████████████████	██████████	████	████		██████████	██████████	█
	██████████	████	████				
████████████████████	██████████	████	████		██████████	██████████	████
	██████████	████	████		██████████	██████████	████
████████████████████	██████████	████	████		██████████	██████████	████

Punkt końcowy		AXI N=361	SOR N=362	HR (95% CI), p	RR (95% CI), p	RD (95% CI), p	NNT <sub>5,7 mca</sub> (95% CI)
							■
							■
							■
							■
							■
<b>Czas trwania odpowiedzi na leczenie (mediana m-ce) [95% CI]</b>		11,0 [7,4; bd]	10,6 [8,8; 11,5]	p=bd	-	-	-
<b>Czas do nasilenia objawów choroby (wg FKSI-15), (mediana m-ce) [95% CI]</b>		3,1 [2,8; 4,5]	2,8 [2,7; 3,0]	0,829 [0,701; 0,981], p=0,014	-	-	-
<b>Czas do nasilenia objawów choroby (wg FKSI-DRS), (mediana m-ce) [95%CI]</b>		3,7 [2,8; 4,6]	2,9 [2,8; 3,5]	0,838 [0,707; 0,993], p=0,0203	-	-	-

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczący porównania AXI z SOR wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie (podane wyniki odnoszą się do oceny wykonanej przez Niezależny Komitet Chyba, że zaznaczono inaczej):

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych AXI względem grupy chorych leczonych SOR (odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812],  $p<0,0001$ );

W przypadku wyodrębnienia subpopulacji ze względu na wcześniejsze leczenie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI w grupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami i sunitynibem. Uzyskano wyniki odpowiednio: 12,1 miesiąca [95%CI: 10,1; 13,9] oraz 6,5 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,3] HR=0,464 [0,318; 0,676]  $p<0,0001$  i 4,8 miesiąca [95%CI: 4,5; 6,4] oraz 3,4 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,7] 0,741 [0,573; 0,958]  $p=0,0107$ . Nie wykazano różnic w przypadku pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem i temsyrolimusem. Należy jednak zaznaczyć że grupy pacjentów po wcześniejszym leczeniu BEV i TEM były bardzo nieliczne (patrz powyższa tabela). Uzyskane wyniki korespondują z treścią zaproponowanego programu lekowego, w którym AXI podawany jest po niepowodzeniu leczenia cytokinami i sunitynibem;

- mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była niewiele dłuższa w grupie AXI niż w grupie SOR, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs. 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5],  $p=bd$ );
- w grupie chorych leczonych AXI czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 lub Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych SOR (według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981],  $p=0,014$ ; według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993],  $p=0,0203$ ).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi AXI i SOR w zakresie następujących punktów końcowych:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych AXI była większa niż w grupie chorych leczonych SOR, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174],  $p=0,374$ );



w badaniu wynosiła 15,7 miesiąca (zakres 0,03-31,5), a mediana czasu do zgonu – 29,9 miesiąca (zakres 2,4-35,8).

Ocena jakości życia przeprowadzona przy użyciu kwestionariusza QLQ-C30 wykazała istotną statystycznie poprawę pomiędzy wynikami początkowymi i końcowymi (baseline vs. post-treatment) w funkcjonowaniu w rolach społecznych i w pracy, funkcjonowaniu poznawczym i funkcjonowaniu społecznym.

W badaniu Rini 2009 uzyskano łączną odpowiedź na leczenie (odpowiedź całkowita lub częściowa) u 22,6% chorych, a mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie wyniosła 17,5 miesiąca [95%CI: 7,4; bd]. Mediany przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego wynosiły odpowiednio 7,4 miesiąca [95%CI: 6,7; 11,0] oraz 13,6 miesiąca [95%CI: 8,4; 18,8].

W badaniu Tomita 2011 częściową odpowiedź na leczenie uzyskano u 32 (50%) [95%CI: 37,2; 62,8] chorych wg oceny niezależnego komitetu i u 35 (55%) [95%CI: 41,7; 67,2] wg oceny badacza, natomiast choroba stabilna – odpowiednio u 29 (45%) i 26 (41%) chorych. Progresję choroby raportowano u 1 (2%) chorego. Mediana czasu do progresji choroby wynosiła 11,0 miesiąca [95%CI: 9,2; 12,0] oraz 12,0 miesiąca [95%CI: 9,2; 14,8] odpowiednio wg oceny niezależnego komitetu i badacza, natomiast czas trwania odpowiedzi na leczenie – 11,5 miesiąca [95%CI: 8,3; bd] wg oceny niezależnego komitetu.

W badaniu Rugo 2005 obserwowano wystąpienie częściowa odpowiedzi na leczenie łącznie u 3 spośród 36 chorych włączonych do badania (w tym u 2 spośród 6 chorych z rakiem nerkowokomórkowym).

### 3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### **Porównanie bezpieczeństwa stosowania AXI względem SOR**

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowania AXI względem SOR oceniono na podstawie badania AXIS (porównanie bezpośrednie, head-to-head).

W badaniu AXIS analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji chorych, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku (w przypadku AXI N=714).

W AEK Wnioskodawcy wymieniono także zdarzenia niepożądane raportowane w trakcie badania RECORD-1 tj. dotyczące stosowania EVE. Ponieważ jednak nie można ich w żaden sposób porównać z danymi dla AXI w niniejszej analizie weryfikacyjnej nie opisano ich.

W poniższej tabeli zestawiono wyniki oceny skuteczności raportowane w badaniu AXIS.

**Tabela 15 Wyniki oceny bezpieczeństwa stosowania AXI względem SOR**





[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

\*dane nieopublikowane dostarczone przez Wnioskodawcę





### **Dane z badań obserwacyjnych przedstawione przez Wnioskodawcę**

#### **Rini 2009**

W badaniu najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie (77,4%), biegunka (61,3%), anoreksja (48,4%), nadciśnienie (45,2%) i nudności (43,5%). Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane stopnia 3-4 stanowiły: zespół dłoniowopodeszwowy (16,1%), zmęczenie (16,1%), nadciśnienie (16,1%), duszność (14,5%), biegunka (14,5%), odwodnienie (8,1%) i niedociśnienie (6,5%).

#### **Tomita 2011**

W badaniu raportowano następujące zdarzenia niepożądane powodujące przerwanie leczenia: białkomocz (11%), niepokój, spadek masy ciała, czerwienica, krwotok podpajęczynówkowy, złe samopoczucie i nadczynność tarczycy (po 2%).

Najczęściej występującymi w badaniu zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były: nadciśnienie (84%), zespół dłoniowopodeszwowy (75%), biegunka (64%) i dysfonia (53%). Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem stopnia 3-4 raportowane u  $\geq 5\%$  chorych to: nadciśnienie (70%), zespół dłoniowopodeszwowy (22%), białkomocz (9%), złe samopoczucie (6%), biegunka, zmęczenie, zmniejszenie apetytu (po 5%).

W badaniu nie raportowano zgonów związanych z leczeniem.

#### **Daimon 2012**

U pacjentów leczonych AXI częstość występowania zaburzeń czynności tarczycy była większa (100%) niż u chorych stosujących sunitynib (60%) lub sorafenib (50%;  $p=0,1113$ ). Mediana przeżycia wolnego od

zaburzeń czynności tarczycy była istotnie statystycznie krótsza u chorych leczonych aksyтынibem niż u pozostałych chorych (3 vs. 16 tygodni,  $p=0,0198$ ).

#### **Mukohara 2010**

Zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi w trakcie badania (częstość występowania powyżej 50%) były: anoreksja, zmęczenie, biegunka, zapalenie jamy ustnej, zespół dłoniowo-podeszwowy, chrypka, nadciśnienie tętnicze, wzrost poziomu TSH, krwimocz. Zdarzeniami  $\geq 3$  stopnia ciężkości występującymi u pacjentów otrzymujących AXI było: zmęczenie, nadciśnienie tętnicze, proteinuria, wzrost fosfatazy alkalicznej.

#### **Rugo 2005**

W badaniu Rugo 2005 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi powyżej 10%, we wszystkich stopniach ciężkości były: nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, nudności, biegunka, wymioty, ból głowy, zapalenie jamy ustnej, rumień. Nadciśnienie tętnicze było jedynym zdarzeniem niepożądanym  $\geq 3$  stopnia raportowanym w badaniu występującym powyżej 10% (30% badanych).

#### **Inne źródła**

##### **Charakterystyka Produktu Leczniczego**

Zgodnie z aktualną ChPL najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących AXI były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylny epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwiopłucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aksyтынibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

Źródło: ChPL\_Inlyta

#### **3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa**

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.

#### **3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją. Jedno badanie bezpośrednio porównywało zastosowanie aksyтынibu (AXI) i sorafenibu (SOR) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną – badanie AXIS. Pozostałe 2 zidentyfikowane badania wykorzystano do wykonania porównania pośredniego AXI vs. EVE (badanie TARGET – SOR vs. PLC i badanie RECORD-1 – EVE vs. PLC).

Ponadto w analizie klinicznej podmiotu przedstawiono wyniki 5 badań opisowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AXI w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

##### **Porównanie skuteczności: aksyтынib vs. ewerolimus**

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczący porównania AXI z SOR wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie (podane wyniki odnoszą się do oceny wykonanej przez Niezależny Komitet Chyba, że zaznaczono inaczej):

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych AXI względem grupy chorych leczonych SOR (odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812],  $p<0,0001$ );

W przypadku wyodrębnienia subpopulacji ze względu na wcześniejsze leczenie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI w grupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami i sunitynibem. Uzyskano wyniki odpowiednio: 12,1 miesiąca [95%CI: 10,1; 13,9] oraz 6,5 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,3] HR=0,464 [0,318; 0,676]  $p<0,0001$  i 4,8 miesiąca [95%CI: 4,5; 6,4] oraz 3,4 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,7]  $p=0,741$  [0,573; 0,958]  $p=0,0107$ . Nie wykazano różnic w przypadku pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem i temsyrolimusem. Należy jednak zaznaczyć że grupy pacjentów po wcześniejszym

leczeniu BEV i TEM były bardzo nieliczne (patrz powyższa tabela). Uzyskane wyniki korespondują z treścią zaproponowanego programu lekowego, w którym AXI podawany jest po niepowodzeniu leczenia cytokinami i sunitynibem;

- mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była niewiele dłuższa w grupie AXI niż w grupie SOR, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs. 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5], p=bd);
- w grupie chorych leczonych AXI czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 lub Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych SOR (według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981], p=0,014; według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993], p=0,0203).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi AXI i SOR w zakresie następujących punktów końcowych:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych AXI była większa niż w grupie chorych leczonych SOR, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174], p=0,374);

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały w ramach badania AXIS z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Średnia początkowa ocena jakości życia wg EQ-5D (dzień 1 cyklu 1) wyniosła 0,732 w grupie AXI i 0,731 w grupie SOR (dane wewnętrzne Wnioskodawcy niedostępne do zweryfikowania przez AOTM).

#### Porównanie skuteczności: aksyty nib vs. ewerolimus

[REDACTED]

### Bezpieczeństwo stosowania

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowania AXI względem SOR oceniono na podstawie badania AXIS (porównanie bezpośrednie, head-to-head).

[REDACTED]

Zgodnie z aktualną ChPL najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących AXI były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylny epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwiopłucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aksyty nibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stop).

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.

## 4. Ocena analizy ekonomicznej

### 4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych porównujących stosowanie aktytynibu (Inlyta, AXI) z aktywnym komparatorem. Odnaleziono analizy ekonomiczne dotyczyły porównania AXI z BSC. Raport ERG 2012 przygotowany na zlecenie NICE (AXI vs. BSC) został wykorzystany przy ocenie metodyki modelu wnioskodawcy. Wydanie rekomendacji NICE ws. AXI zaplanowano na maj 2013.

### 4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]



[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]		
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]


[Redacted text]

[Redacted text]

#### 4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	[Redacted]
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	NIE	[Redacted]

<b>Czy określono perspektywę analizy?</b>	TAK	
<b>Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?</b>	TAK	
<b>Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?</b>	TAK	
<b>Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?</b>	TAK	
<b>Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?</b>	TAK	-
<b>Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?</b>	TAK	Nie pominięto.
<b>Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?</b>	TAK	-
<b>Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?</b>	TAK	
<b>Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**</b>	TAK	Nie stwierdzono.

\* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

\*\* - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

#### 4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted text block]

#### 4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

**Wyniki analizy ekonomicznej zostały zaprezentowane dla marży hurtowej 7%**, obowiązującej w dniu składania wniosku (grudzień 2012). Marża hurtowa w 2013 roku wynosi 6%, w 2014 roku obniży się do 5%.

##### 4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

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

[Redacted text line]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text line]

[Redacted text block]

16

[Redacted text block]

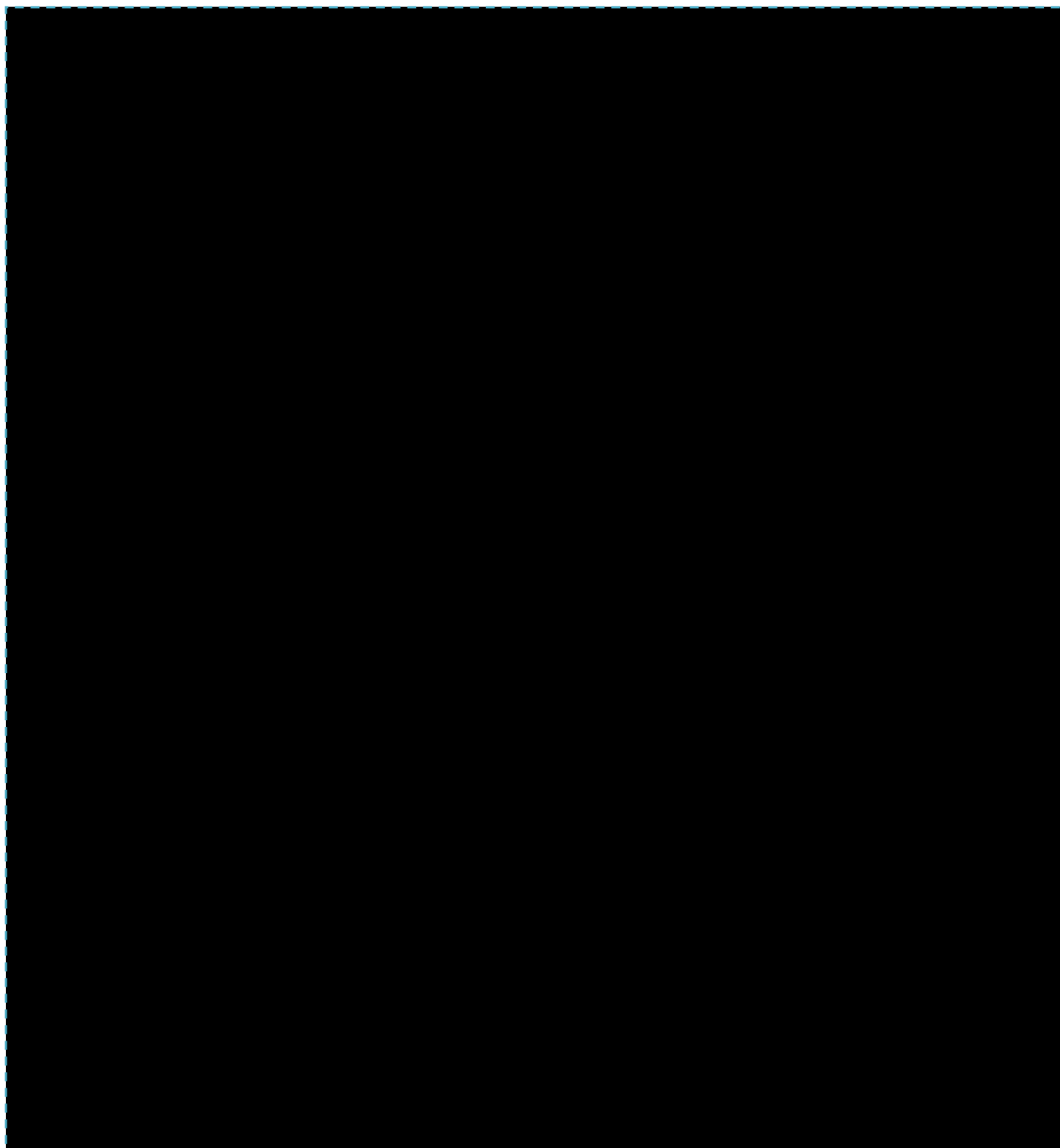
1

Rysunek 2

[Redacted text block]

[Redacted text block]





[Redacted text block]

27

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

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

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

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


[REDACTED]

[REDACTED]


[REDACTED]

#### 4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



## 5. Ocena analizy wpływu na budżet

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy jest ocena wpływu na system ochrony zdrowia w Polsce (w tym budżet NFZ) finansowania ze środków publicznych programu lekowego „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”.

#### Populacja i wielkość sprzedaży

Populacja docelowa obejmuje wszystkich pacjentów, u których AXI może być stosowany zgodnie z ChPL. Aktualnie AXI nie jest refundowany przez NFZ.

#### Perspektywa

NFZ - odpowiada perspektywie łącznej z uwagi na pomijalnie małe koszty ponoszone przez pacjenta.

#### Horyzont czasowy

Dwuletni.



#### Koszty



#### Ograniczenia według wnioskodawcy



### 5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	?	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	NIE	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	?	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	NIE	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	?	

### 5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

#### 5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

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

<sup>1</sup> Wartości w nawiasach kwadratowych oznaczają odpowiednio wynik w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

--	--	--	--	--	--

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

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

[Redacted]

<sup>2</sup> Wartości w nawiasach kwadratowych oznaczają odpowiednio wynik w scenariuszu minimalnym i maksymalnym.

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]				
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

#### 5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

#### 6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

## 7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni do których AOTM wystąpiła z prośbą o przekazanie stanowisk nie wnieśli uwag do zapisów projektu lekowego „LECZENIE RAKA NERKI AKSYTYNIBEM ( ICD-10 C 64)”.

W treści programu nie zostały podane kryteria wyłączenia pacjenta z programu chociaż jak stanowią zapisy części B programu „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.” W programie opisano natomiast kryteria zakończenia udziału w programie.

W kryteriach kwalifikacji do programu znalazł się zapis mówiący o kwalifikacji pacjentów u których wcześniej prowadzono leczenie z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib). Należy jednak zaznaczyć że dostępne badanie dotyczy jedynie pacjentów u których wcześniej zastosowano sunitynib.

## 8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

## 9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

### 9.1. Rekomendacje kliniczne

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie klinicznych na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia w dniach 27-28.05.2013, z użyciem słów kluczowych *renal cell carcinoma*, *axitinib* i *Inlyta*. Odnaleziono pięć rekomendacji, z czego trzy pozytywne (EAU 2013, ESMO 2012 i NCCN 2013) i dwie wskazujące na AXI jako obiecującą lub innowacyjną terapię (odpowiednio AHS 2012 i ASCO/ECCO 2008).

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<b>American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European CanCer Conference (ECCO), świat, 2008</b> <u>Źródła finansowania:</u> Pfizer	Leczenie celowane przerzutowego raka nerki	Na podstawie RCT	<b>Aksyty nib</b> jest wymieniany jako <b>lek innowacyjny w II linii terapii</b> RCC. Na podstawie dowodów naukowych stwierdzono, że aksyty nib wykazuje znaczącą aktywność u pacjentów z opornym na sorafenib mRCC.  <a href="http://www.cancer-therapy.org/CT/v6/A/47_Motzer_425-438.pdf">http://www.cancer-therapy.org/CT/v6/A/47_Motzer_425-438.pdf</a> (data dostępu: 28.05.2013 r.)
<b>European Association of Urology (EAU), Europa, 2013</b>	Rak nerkowokomórkowy – terapia systemowa	Na podstawie RCT	EAU <b>rekomenduje</b> stosowanie aksyty nibu w <b>II linii leczenia</b> pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po wcześniejszej terapii TKI lub cytokinami. Aksyty nib cechuje się potwierdzoną skutecznością w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokinami oraz terapii antyVEGF w porównaniu z sorafenibem.  <a href="http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf</a> (data dostępu: 28.05.2013 r.) <a href="http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/08%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf">http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/08%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf</a> (data dostępu: 28.05.2013 r.)
<b>European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa, 2012</b> <u>Źródła finansowania:</u> Research grants from Bayer-Schering Pharma, Novartis	Diagnostyka, leczenie i obserwacja pacjentów z rakiem nerki	Na podstawie RCT	ESMO <b>rekomenduje aksyty nib w II linii leczenia</b> u pacjentów z rakiem nerki (typ jasnokomórkowy) po niepowodzeniu terapii TKI lub cytokinami.  <a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii65.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii65.full.pdf+html</a> (data dostępu 29.05.2013 r.)
<b>Alberta Health Services (AHS), Kanada, 2012</b>	Rak nerkowokomórkowy	Na podstawie badań III fazy	AHS <b>wskazuje aksyty nib</b> jako <b>obiecującą terapię w II linii leczenia</b> pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym,  <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-qu003-renal-cell.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-qu003-renal-cell.pdf</a> (data dostępu 28.05.2013 r.)
<b>National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013</b>	Rak nerki	Na podstawie dowodów wysokiej oraz niższej jakości	NCCN <b>rekomenduje</b> aksyty nib (kat. 1 rekomendacji: na podstawie dowodów wysokiej jakości) jako opcję terapeutyczną w II linii leczenia pacjentów z nawracającym RCC lub w stadium IV, u których nie powiodło się wcześniejsze leczenie przynajmniej jedną terapią systemową (TKI lub cytokinami).  <a href="http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf">http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf</a> (data dostępu 29.05.2013 r.)

## 9.2. Rekomendacje refundacyjne

Analizy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych na stronach agencji HTA w dniu 28.05.2013, z użyciem słów kluczowych *axitinib* i *Inlyta*. Odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne SMC 2013 i NICE 2013 (tabela Tabela 44). **Obydwie rekomendacje są negatywne** z uwagi na wysokie koszty AXI w porównaniu do uzyskanych dodatkowych efektów leczenia. w rekomendacji NICE 2013 zaznaczono dodatkowo, że AXI nie jest kosztowo-użyteczny nawet biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria terapii końca życia (ang. *end-of-life treatment*).

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
SMC 2013	AXI w leczeniu dorosłych pacjentów z RCC po niepowodzeniu leczenia sunitynibem lub cytokiną (zgodnie z ChPL)	<p><u>Zalecenia:</u> <b>Nie zaleca się</b> stosowania AXI.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Zaproponowana cena w porównaniu z dodatkowymi efektami zdrowotnymi nie pozwala na wydanie pozytywnej rekomendacji. Dodatkowo wnioskodawca nie przedstawił dostatecznie stabilnych wyników analiz ekonomicznych.</p>
NICE 2013		<p><u>Zalecenia:</u> <b>Nie zaleca się</b> stosowania AXI.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> AXI nie może zostać uznany za koszt-użyteczny, nawet biorąc pod uwagę dodatkowe kryteria terapii końca życia (ang. <i>end-of-life treatment</i>).</p> <p><u>UWAGI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➤ porównanie z BSC (praktyka kliniczna w ramach NHS),</li> <li>➤ rekomendacje w trakcie konsultacji społecznych.</li> </ul>

## 9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 45. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Inlyty (aksyтынib) - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	świat	ASCO/ECCO 2008		?		Źródła finansowania: Pfizer.
	Europa	EAU 2013	+			
	Europa	ESMO 2012	+			Źródła finansowania: Research grants from Bayer-Schering Pharma, Novartis.
	Kanada	AHS 2012		?		
	USA	NCCN 2013	+			
Rekomendacje refundacyjne	Szkocja	SMC 2013			-	Porównanie z BSC.
	Anglia i Walia	NICE 2013			-	Porównanie z BSC (praktyka kliniczna w ramach NHS); rekomendacje w trakcie konsultacji społecznych.



Kod	Nazwa	Kod	Kod				Kod
			Kod		Kod		
			Kod	Kod	Kod	Kod	

[Redacted text block]


<sup>3</sup> Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.



## 11. Opinie ekspertów

Tabela 47. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Inlyty (akstynib)

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Jest to jeden z preparatów w leczeniu w drugiej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego po pierwotnym leczeniu Sutynibem lub cytokiną, zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi produktu Inlyta. Preparat ten można zastosować w sytuacjach, gdzie typ jasnokomórkowy jest reprezentowany w ilości mniejszej niż 60%, a większej niż 50%. W chwili obecnej dla tej grupy chorych brak możliwości wdrożenia w II-giej.	Brak argumentów.	Większość chorych z rakiem nerkowo komórkowym ma utkanie z przewagą >60% jasnokomórkową - 95% chorych z rakiem nerki reprezentuje tą grupę. Jest jednak nieliczna grupa chorych o mniejszym procentowo utkaniu jasnokomórkowym tj. < 60%, ale > 50% i dla tych chorych należy stworzyć szansę drugiej linii, ale tylko w sytuacji gdy w pierwszej linii stosowane były cytokiny.( zgodnie z aktualnymi programami terapeutycznymi chorzy z rakiem nerkowo komórkowym w stadium zaawansowania mogą być leczeni Sutynibem, lub Pazopanibem tylko w sytuacji potwierdzenia w guzie utkania jasnokomórkowego w ilości > 60%. „Z drugiej strony potwierdzono większą skuteczność Axitinibu w hamowaniu waskularnego czynnika wzrostu (VEGF) typu 1-3, w porównaniu do Sutentu, Sorafenibu i Pazopanibu.
[REDAKTOWANE]	Finansowanie z publicznych środków stosowania aksyty nibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (tzn. nowotwór w stadium uogólnienia) raka jasnokomórkowego lub raka nerkowokomórkowego z przewagą utkania raka jasnokomórkowego jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Rini i wsp. Lancet 2011; 378: 1931-1939) wykazały – w porównaniu do sorafen bu - możliwość: <ul style="list-style-type: none"> <li>• znamiennego wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (główny cel badania) o 2 miesiące (odpowiednio - 6,7 wobec 4,7 miesiąca; p &lt; 0,0001);</li> <li>• znamiennego zwiększenia wskaźnika obiektywnych odpowiedzi o 10% (odpowiednio - 19% i 9%; p = 0,0001);</li> <li>• znamiennego wydłużenia czasu do wystąpienia pogorszenia objawów związanych z nowotworem w ocenie czynnościowej.</li> </ul>	Finansowanie z publicznych środków stosowania aksyty nibu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego (tzn. nowotwór w stadium uogólnienia) raka jasnokomórkowego lub raka nerkowokomórkowego z przewagą utkania raka jasnokomórkowego jest uzasadnione, ponieważ wyniki badania III fazy (Rini i wsp. Lancet 2011; 378: 1931-1939) nie wykazały – w porównaniu do sorafenibu – możliwości znamiennego wydłużenia czasu przeżycia ogólnego, a stosowanie ewerolimusu było związane z częstszym występowaniem działań niepożądanych.	Finansowanie z publicznych środków stosowania aksyty nibu w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego (tzn. nowotwór w stadium uogólnienia) raka jasnokomórkowego lub raka nerkowo-komórkowego z przewagą utkania raka jasno-komórkowego jest uzasadnione u chorych: <ul style="list-style-type: none"> <li>• z obecnością w obrazie histologicznym przynajmniej 50% utkania raka jasno-komórkowego;</li> <li>• po wcześniejszym stosowaniu sunitynibu, pazopanibu lub cytokin;</li> <li>• po wcześniejszej nefrektomii lub oszczędzającej resekcji nerki;</li> <li>• należących do kategorii korzystnego lub pośredniego rokowania według klasyfikacji MSKCC;</li> <li>• bez przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym;</li> <li>• bez współwystępowania niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego, niewydolności sercowo-naczyniowej lub niekontrolowanej choroby wieńcowej;</li> <li>• bez zawału mięśnia serca w wywiadzie;</li> <li>• bez epizodów naczyniowo-mózgowych w ciągu ostatniego roku;</li> <li>• bez epizodów zakrzepicy żył głębokich lub zatorowości płucnej w ciągu ostatniego półrocza.</li> </ul> Finansowanie aksyty nibu (lekowy program) nie wpłynie na zwiększenie populacji chorych poddawanych drugiej linii

			leczenia z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, ponieważ dotyczyć może części chorych dotychczas kwalifikowanych do stosowania sorafenibu lub ewerolimusu. Bezwzględny warunkiem utrzymania obecnego poziomu finansowania leczenia drugiej linii w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym jest uzyskanie zbliżonego kosztu wszystkich leków stosowanych w przedmiotowym wskazaniu.
	<p>W chwili obecnej dysponujemy w leczeniu rozlanego raka nerkowo komórkowego 2 lekami w 1 linii leczenia o udokumentowanej efektywności leczenia w oparciu o EBM (<i>evidence based medicine</i>) na poziomie 1A, natomiast w leczeniu II linii u chorych których choroba uległa progresji dysponowaliśmy 1 lekiem - afinitor (inhibitor mTOR), którego poziom siły dowodów wg EMB wynosi 2A, a średni czas do progresji (PFS) wynosi 4.0 mieś.. Ostatnie badania z użyciem axitinibu u pacjentów których choroba uległa progresji po leczeniu interferonem wykazało iż PFS u pacjentów leczonych w 2 linii leczenia dla axitinibu wyniósł 15.7 mieś. Natomiast kolejne badanie u pacjentów leczonych w 1 linii sorafenibem (JCO 2009.27.4462) wykazało jego aktywność w tej grupie chorych a PFS wyniósł 7.4 mieś, zaś PFS 13.6. Ostatnim badaniem III fazy (poprzednie to prospektywne badania II fazy) było badanie AXIS (Lancet 2011.11) w którym PFS dla axitinibu wyniósł 6.7 mieś. Komparatorem w tym badaniu był sorafenib i PFS w tym ramieniu wyniósł 4.7 mieś. Oba badane leki wykazują wyższą aktywność oraz czasy przeżycia w porównaniu do stosowanego dotychczas w II linii inhibitora mTOR. Wyniki tych badań stały się podstawą do zmiany algorytmu postępowania w rozlanym raku nerki. Zarówno NCCN jak i ESMO rekomendują w II linii leczenia raka nerkowo komórkowego axitinib (EBM 1A) oraz sorafenib (2A), natomiast inhibitor m-TOR rekomendowany jest dla III linii leczenia. Na podstawie cytowanych badań w leczeniu II linii u pacjentów , którzy ulegli progresji po leczeniu cytokinami rekomendowanymi są pazopanib, axitinib oraz sorafenib, natomiast dla pacjentów, którzy byli leczeni w I linii inhibitorami kinaz rekomendowane są axitinib oraz sorafenib. Przyjęcie takiej strategii postępowania pozwala wydłużyć czas do progresji, czas przeżycia tych chorych, a także w przypadku progresji na te leki zastosować kolejną III linię leczenia. Wg danych literaturowych z badań prospektywnych i retrospektywnych obserwujemy efekt sumowania PFS leków I, II i III linii leczenia chorych z rozlanym rakiem nerkowo komórkowym. Pozwala to na wydłużenie PFS po monoterapii z 11 miesięcy (przeciętny PFS TKI i linii) do 22 mieś. (11+6.7 + 4.0), a także podwoić czas przeżycia. Niekorzystnym staje się więc obowiązujący w Polsce algorytm - I linia - inhibitor kinaz tyrozynowych, a następnie inhibitor mTOR, gdyż łączny PFS dla obu to 15 miesięcy. Podobnie niekorzystny dla tej sekwencji jest OS (całkowite przeżycie).</p>	Nie dotyczy.	W moim doświadczeniu, a także w oparciu na dane literaturowe II i III fazy badań prospektywnych wdrożenie do leczenia nowego inhibitora kinaz pozwala na wyraźne, statystycznie wydłużenie czasu do progresji oraz czasu przeżycia u chorych z rozlanym rakiem jasnokomórkowym leczonym uprzednio jednym z inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitinib, pazopanib, sorafenib), a także jako II linia po leczeniu interferonem.

Źródło:

## 12. Kluczowe informacje i wnioski

### **Przedmiot wniosku**

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Inlyta (aktytynib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439
- Inlyta (aktytynib) tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460

w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aktytynibem (ICD-10 C64)” zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 19 marca 2013 r. znak: MZ-PLA-460-17027-2/MA/13 (data wpłynięcia do AOTM 20 marca 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

### **Problem zdrowotny**

**Rak nerkowokomórkowy (RCC)** jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% wszystkich nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią natomiast około 85-90% guzów mięszzowych nerki.

Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w 2008 r. w Polsce wyniósł 9,6 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Wśród osób obojga płci większość zgonów przypada po 65. r.ż. (60% u mężczyzn, 70% u kobiet). Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów nerki wykazują liniowy związek z wiekiem. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym.

Wg danych KRN w 2010 r. w Polsce na raka nerki zachorowało 4644 osób, a zmarło 2528.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Ze względu na miejsce terapii aktytynibem w procesie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (II linia leczenia) jako najwłaściwsze komparatory należy uznać technologie finansowane właśnie w tej linii leczenia. W Polsce są nimi sorafenib, ewerolimus, pazopanib.

### **Skuteczność kliniczna**

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją. Jedno badanie bezpośrednio porównywało zastosowanie aktytynibu (AXI) i sorafenibu (SOR) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną – badanie AXIS. Pozostałe 2 zidentyfikowane badania wykorzystano do wykonania porównania pośredniego AXI vs. EVE (badanie TARGET – SOR vs. PLC i badanie RECORD-1 – EVE vs. PLC).

Ponadto w analizie klinicznej podmiotu przedstawiono wyniki 5 badań opisowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AXI w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

### **Porównanie skuteczności: aktytynib vs. ewerolimus**

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczący porównania AXI z SOR wskazują na występowanie istotnych statystycznie różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie (podane wyniki odnoszą się do oceny wykonanej przez Niezależny Komitet Chyba, że zaznaczono inaczej):

- wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych AXI względem grupy chorych leczonych SOR (odpowiednio 6,7 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,6] oraz 4,7 miesiąca [95%CI: 4,6; 5,6], HR=0,665 [95%CI: 0,544; 0,812], p<0,0001);

W przypadku wyodrębnienia subpopulacji ze względu na wcześniejsze leczenie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI w grupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami i sunitynibem. Uzyskano wyniki odpowiednio: 12,1 miesiąca [95%CI: 10,1; 13,9] oraz 6,5 miesiąca [95%CI: 6,3; 8,3]

HR=0,464 [0,318; 0,676]  $p < 0,0001$  i 4,8 miesiąca [95%CI: 4,5; 6,4] oraz 3,4 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,7]  $p = 0,741$  [0,573; 0,958]  $p = 0,0107$ . Nie wykazano różnic w przypadku pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem i temsylolimusem. Należy jednak zaznaczyć że grupy pacjentów po wcześniejszym leczeniu BEV i TEM były bardzo nieliczne (patrz powyższa tabela). Uzyskane wyniki korespondują z treścią zaproponowanego programu lekowego, w którym AXI podawany jest po niepowodzeniu leczenia cytokinami i sunitynibem;

- mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była niewiele dłuższa w grupie AXI niż w grupie SOR, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku (11,0 miesiąca [95%CI: 7,4; bd] vs. 10,6 miesiąca [95%CI: 8,8; 11,5],  $p = \text{bd}$ );
- w grupie chorych leczonych AXI czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 lub Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych SOR (według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15: odpowiednio 3,1 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,5] oraz 2,8 miesiąca [95%CI: 2,7; 3,0], HR=0,829 [95%CI: 0,701; 0,981],  $p = 0,014$ ; według kwestionariusza Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms: odpowiednio 3,7 miesiąca [95%CI: 2,8; 4,6] oraz 2,9 miesiąca [95%CI: 2,8; 3,5], HR=0,838 [95%CI: 0,707; 0,993],  $p = 0,0203$ ).

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi AXI i SOR w zakresie następujących punktów końcowych:

- mediana przeżycia całkowitego w grupie chorych leczonych AXI była większa niż w grupie chorych leczonych SOR, ale wynik nie osiągnął istotności statystycznej (odpowiednio 20,1 miesiąca [95%CI: 16,7; 23,4] oraz 19,2 miesiąca [95%CI: 17,5; 22,3], HR=0,969 [95%CI: 0,800; 1,174],  $p = 0,374$ );

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały w ramach badania AXIS z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D. Średnia początkowa ocena jakości życia wg EQ-5D (dzień 1 cyklu 1) wyniosła 0,732 w grupie AXI i 0,731 w grupie SOR (dane wewnętrzne Wnioskodawcy niedostępne do zweryfikowania przez AOTM).

#### Porównanie skuteczności: aksyty nib vs. ewerolimus

[Redacted text block]

### Bezpieczeństwo stosowania

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowania AXI względem SOR oceniono na podstawie badania AXIS (porównanie bezpośrednie, head-to-head).

[Redacted text block]

Zgodnie z aktualną ChPL najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących AXI były tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylny epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane ( $\geq 20\%$ ) obserwowane po leczeniu aksyтынibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopa).

W trakcie przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. European Medicines Agency) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. Food and Drug Administration) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.

---

**Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

**Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

[Redacted text block]

**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Eksperti kliniczni do których AOTM wystąpiła z prośbą o przekazanie stanowisk nie wnieśli uwag do zapisów projektu lekowego „LECZENIE RAKA NERKI AKSYTYNIBEM ( ICD-10 C 64)”.

W treści programu nie zostały podane kryteria wyłączenia pacjenta z programu chociaż jak stanowią zapisy części B programu „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.” W programie opisano natomiast kryteria zakończenia udziału w programie.

W kryteriach kwalifikacji do programu znalazł się zapis mówiący o kwalifikacji pacjentów u których wcześniej prowadzono leczenie z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib). Należy jednak zaznaczyć że dostępne badanie dotyczy jedynie pacjentów u których wcześniej zastosowano sunitynib.

**Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Odnaleziono pozytywne rekomendacje kliniczne EAU 2013, ESMO 2012, NCCN 2013 oraz częściowo pozytywne ASCO/ECCO 2008 i AHS 2012.

Odnaleziono negatywne rekomendacje refundacyjne SMC 2013 i NICE 2013.

## 13. Źródła

<b>AEK</b>	
<b>AHS 2012</b>	“Renal cell carcinoma Clinical Practice Guideline” GU-003
<b>APD</b>	
<b>AR</b>	
<b>ASCO, ESCO 2008</b>	Motzer, R. “Highlights from ASCO and ECCO 2007: Update on targeted treatment of metastatic renal cell Carcinoma”, Cancer Therapy Vol 6, 425-438, 2008
<b>AXIS</b>	<p>Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Negrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. <i>Lancet</i>. 2011 Dec 3;378(9807):1931-9.</p> <p>Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Time to Deterioration (TTD) in Patient-reported Outcomes in Phase 3 AXIS Trial of Axitinib Vs Sorafenib as Second-line Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). <i>Eur J Cancer</i>. 47, Suppl 1: S224.</p> <p>Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>J Clin Oncol</i>. 2011, Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4504.</p> <p>Escudier, B., Loomis, A. K., Kaprin, A., Motzer, R., Tomczak, P., Tarazi, J., Kim, S., Gao, F., Williams, J. A., Rini, B. Association of Single Nucleotide Polymorphisms (SNPs) in VEGF Pathway Genes With Progression-free Survival (PFS) and Blood Pressure (BP) in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) in the Phase 3 Trial of Axitinib Versus Sorafenib (AXIS Trial). <i>Eur J Cancer</i>. 47: S505.</p> <p>Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Hutson TE, Szczylik C, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S and Motzer RJ. Axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results of phase III AXIS trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2011; 29, suppl; abstr 4503.</p> <p>Escudier B, Rini BI, Hutson TE, Gore M, Oudard S, Tarazi J, Rosbrook B, Williams JA, Kim S, Motzer RJ. Updated results of the phase 3 AXIS trial: Axitinib vs sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>European Urology, Supplements</i> (2012) 11:1 (e81-e81a).</p> <p>Proskorovsky I, Benedict A, Larkin JMG, Sandin R, Chen C. Axitinib (axi) and best supportive care (bsc) in the treatment of sunitinib-refractory patients with metastatic renal cell carcinoma (mrc): results of a simulated treatment comparison (stc) analyses. <i>Value in Health</i> (2012) 15:7 (A410).</p> <p>Cella, Escudier B, Rini BI, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi JC, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Patient-reported outcomes (PROs) in a phase III AXIS trial of axitinib versus sorafenib as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC). <i>Journal of Clinical Oncology</i>. Vol 29, No 15_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4504.</p> <p>Alam M, Delahoy Ph, Park SH. Progression free survival vs overall survival: an example from randomised phase iii trial with axitinib (AXIS) in metastatic renal cell carcinoma. <i>Asia-Pacific Journal of Clinical Oncology</i> (2012) 8 SUPPL. 3 (306).</p>
<b>BIA</b>	
<b>Borkowski 2008</b>	Borkowski, A. „Urologia - postępy w 2008 roku”, <i>Medycyna Praktyczna Chirurgia</i> 2009/01
<b>CCO 2009</b>	Hotte, S., Waldron, T. et al “The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer, A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC)”, <i>Cancer Care Ontario (CCO) Report</i> Date: April 30, 2009
<b>CEA</b>	
<b>ChPL_Inlyta</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta <a href="http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf">http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf</a>
<b>CKCF 2011</b>	Jewett, MAS, Finelli, A., et al “Consensus statement, Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update” 2011, <i>Can Urol Assoc J</i> 2012;6(1):16-22.
<b>Coppin 2011</b>	Coppin C, Kollmannsberger C, Le L, Porzolt F, Wilt TJ. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): a Cochrane systematic review of published randomised trials. <i>BJU Int</i> . 2011 Nov;108(10):1556-63.
<b>Daimon 2012</b>	Daimon M, Kato T, Kaino W, Takase K, Karasawa S, Wada K, Kameda W, Susa S, Oizumi T, Tomita Y, Kato T. Thyroid dysfunction in patients treated with tyrosine kinase inhibitors, sunitinib, sorafenib and axitinib, for metastatic renal cell carcinoma. <i>Jpn J Clin Oncol</i> . 2012 Aug;42(8):742-7.
<b>EAU 2013</b>	Ljungberg B. et al “Guidelines on Renal Cell Carcinoma”, <i>European Association of Urology</i> 2013
<b>EORTC 2009</b>	de Reijkeemail T. et al “EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer”, <i>European Journal of Cancer</i> Volume 45, Issue 5, Pages 765-773, March 2009



- ERG 2012** Riemsma R., Al M. et al., Axitinib for the treatment of advanced renal cell carcinoma after failure of prior systematic treatment: a Single Technology, Appraisal, Kleijnen Systematic Reviews Ltd. 2012  
<http://www.hta.ac.uk/project/2963.asp>  
[29.05.2013]
- ESMO 2012** Escudier, B. et al “Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii65–vii71, 2012
- Jassem 2013** Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory układu moczowo-płciowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2013
- Mukohara 2010** Mukohara T, Nakajima H, Mukai H, Nagai S, Itoh K, Umeiyama Y, Hashimoto J, Minami H. Effect of axitinib (AG-013736) on fatigue, thyroid-stimulating hormone, and biomarkers: a phase I study in Japanese patients. *Cancer Sci.* 2010 Apr;101(4):963-8.
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline ), Kidney Cancer, Version 1.2013
- NICE 2009a** “Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma”, NICE technology appraisal guidance 178
- NICE 2011** “Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma”, NICE technology appraisal guidance 219
- NICE 2013** National Institute of Clinical Excellence, Final appraisal determination: Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment, 2013  
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13688/63326/63326.pdf>  
[29.05.2013]
- NICE 2013** “Axitinib for treating advanced renal cell carcinoma after failure of prior systemic treatment”, Final appraisal determination, May 2013
- PTOK 2011** Stelmach A. et al., Rak nerki, w Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- PTOK 2011** Stelmach A. et al., Rak nerki, w Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- RECORD-1** Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Urbanowitz G, Berg WJ, Kay A, Lebwohl D, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet.* 2008 Aug 9;372(9637):449-56.  
Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15;116(18):4256-65.  
White DA, Camus P, Endo M, Escudier B, Calvo E, Akaza H, Uemura H, Kpamegan E, Kay A, Robson M, Ravaud A, Motzer RJ. Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 Aug 1;182(3):396-403.  
Tsukamoto T, Shinohara N, Tsuchiya N, Hamamoto Y, Maruoka M, Fujimoto H, Niwakawa M, Uemura H, Usami M, Terai A, Kanayama HO, Sumiyoshi Y, Eto M, Akaza H. Phase III trial of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of Japanese patients from RECORD-1. *Jpn J Clin Oncol.* 2011 Jan;41(1):17-24.  
Beaumont JL, Butt Z, Baladi J, Motzer RJ, Haas T, Hollaender N, Kay A, Cella D. Patient-reported outcomes in a phase III study of everolimus versus placebo in patients with metastatic carcinoma of the kidney that has progressed on vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy. *Oncologist.* 2011;16(5):632-40.  
Calvo E, Escudier B, Motzer RJ, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Ravaud A, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Figlin RA. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma: Subgroup analysis of patients with 1 or 2 previous vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapies enrolled in the phase III RECORD-1 study. *Eur J Cancer.* 2012 Feb;48(3):333-9.  
Porta C, Calvo E, Climent MA, Vaishampayan U, Osanto S, Ravaud A, Bracarda S, Hutson TE, Escudier B, Grünwald V, Kim D, Panneerselvam A, Anak O, Motzer RJ. Efficacy and safety of everolimus in elderly patients with metastatic renal cell carcinoma: an exploratory analysis of the outcomes of elderly patients in the RECORD-1 Trial. *Eur Urol.* 2012 Apr;61(4):826-33.  
Oudard S, Thiam R, Fournier LS, Medioni J, Lamuraglia M, Scotte F, Fabre E, Kim D, Kpamegan E, Panneerselvam A, Cuenod CA. Optimisation of the tumour response threshold in patients treated with everolimus for metastatic renal cell carcinoma: Analysis of response and progression-free survival in the RECORD-1 study. *Eur J Cancer.* 2012 Jul;48(10):1512-8.  
Bracarda S, Hutson TE, Porta C, Figlin RA, Calvo E, Grünwald V, Ravaud A, Motzer R, Kim D, Anak O, Panneerselvam A, Escudier B. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma patients intolerant to previous VEGFr-TKI therapy: a RECORD-1 subgroup analysis. *Br J Cancer.* 2012 Apr 24;106(9):1475-80. doi: 10.1038/bjc.2012.89. Epub 2012 Mar 22.  
Korhonen P, Zuber E, Branson M, Hollaender N, Yateman N, Katiskalahti T, Lebwohl D, Haas T. Correcting Overall Survival for the Impact of Crossover Via a Rank-Preserving Structural Failure Time (RPSFT) Model in the RECORD-1 Trial of Everolimus in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *J Biopharm Stat.* 2012;22(6):1258-71.  
Stein A, Wang W, Carter AA, Chiparus O, Hollaender N, Kim H, Motzer RJ, Sarr C. Dynamic tumor modeling of the dose-response relationship for everolimus in metastatic renal cell carcinoma using data from the phase

- 3 RECORD-1 trial. *BMC Cancer*. 2012 Jul 23;12:311.
- Rini 2009** Rini BI, Wilding G, Hudes G, Stadler WM, Kim S, Tarazi J, Rosbrook B, Trask PC, Wood L, Dutcher JP. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Sep 20;27(27):4462-8.
- Rixi 2007** Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD, Wilding G, Hudes GR, Bolte O, Motzer RJ, Bycott P, Liao KF, Freddo J, Trask PC, Kim S, Rini BI. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol*. 2007 Nov;8(11):975-84.
- Trask PC, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Bycott P, Liao K, Kim S. Health-related quality of life during treatment for renal cell carcinoma: results from a phase II study of axitinib. *Acta Oncol*. 2008;47(5):843-51.
- Motzer RJ, de La Motte Rouge T, Harzstark AL, Michaelson MD, Liu G, Gruenwald V, Ingrassia A, Tortorici MA, Bycott PW, Kim S, Rini BI. Axitinib second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Five-year (yr) overall survival (OS) data from a phase II trial. *Journal of Clinical Oncology*. Vol 29, No 15\_suppl (May 20 Supplement), 2011: 4547.
- Rugo 2005** Rugo HS, Herbst RS, Liu G, Park JW, Kies MS, Steinfeldt HM, Pithavala YK, Reich SD, Freddo JL, Wilding G. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol*. 2005 Aug 20;23(24):5474-83
- SIQG 2009** Bellmunt J, Négrier S, et al „The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIQG Taskforce”, *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 69 (2009) 64–72
- SMC 2013** Scottish Medicines Consortium, Axitinib 1mg and 5mg film-coated tablets (Inlyta®), SMC No. (855/13), 2013 [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advic/axitinib\\_Inlyta\\_FINAL\\_March\\_2013\\_Amended\\_030413\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advic/axitinib_Inlyta_FINAL_March_2013_Amended_030413_for_website.pdf) [29.05.2013]
- SOGG 2010** Calvo E., Maroto P. et al “Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma”, *Cancer Metastasis Rev* (2010) 29 (Suppl 1):S1–S10
- Streszczenie**
- Szczeklik 2011** Szczeklik A., *Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011*
- Szczylik 2010** Szczylik C., Wcisło G. (red.). *Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia*, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- TARGET** Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Siebels M, Negrier S, Chevreau C, Solska E, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Freeman S, Schwartz B, Shan M, Simantov R, Bukowski RM; TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11;356(2):125-34.
- Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, Negrier S, Chevreau C, Desai AA, Rolland F, Demkow T, Hutson TE, Gore M, Anderson S, Hofilena G, Shan M, Pena C, Lathia C, Bukowski RM. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3312-8.
- Bellmunt J, González-Larriba JL, Climent MA, López-Vivanco G, Urruticoechea L, Albanell J. Sorafenib TARGET trial results in Spanish patients. *Clin Transl Oncol*. 2007 Oct;9(10):671-3.
- Bukowski R, Cella D, Gondek K, Escudier B; Sorafenib TARGETs Clinical Trial Group. Effects of sorafenib on symptoms and quality of life: results from a large randomized placebo-controlled study in renal cancer. *Am J Clin Oncol*. 2007 Jun;30(3):220-7.
- Autier J, Escudier B, Wechsler J, Spatz A, Robert C. Prospective study of the cutaneous adverse effects of sorafenib, a novel multikinase inhibitor. *Arch Dermatol*. 2008 Jul;144(7):886-92.
- Eisen T, Oudard S, Szczylik C, Gravis G, Heinzer H, Middleton R, Cihon F, Anderson S, Shah S, Bukowski R, Escudier B; TARGET Study Group. Sorafenib for older patients with renal cell carcinoma: subset analysis from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*. 2008 Oct 15;100(20):1454-63.
- Massard C, Zonierek J, Gross-Goupil M, Fizazi K, Szczylik C, Escudier B. Incidence of brain metastases in renal cell carcinoma treated with sorafenib. *Ann Oncol*. 2010 May;21(5):1027-31.
- Negrier S, Jäger E, Porta C, McDermott D, Moore M, Bellmunt J, Anderson S, Cihon F, Lewis J, Escudier B, Bukowski R. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma with and without prior cytokine therapy, a subanalysis of TARGET. *Med Oncol*. 2010 Sep;27(3):899-906.
- Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: results from a placebo-controlled study. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20;28(6):1054-60.

Peña C, Lathia C, Shan M, Escudier B, Bukowski RM. Biomarkers predicting outcome in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from sorafenib phase III Treatment Approaches in Renal Cancer Global Evaluation Trial. Clin Cancer Res. 2010 Oct 1;16(19):4853-63.

Hutson TE, Bellmunt J, Porta C, Szczylik C, Staehler M, Nadel A, Anderson S, Bukowski R, Eisen T, Escudier B; Sorafenib TARGET Clinical Trial Group. Long-term safety of sorafenib in advanced renal cell carcinoma: follow-up of patients from phase III TARGET. Eur J Cancer. 2010 Sep;46(13):2432-40.

Lamuraglia M, Escudier B, Chami L, Schwartz B, Leclère J, Roche A, Lassau N. To predict progression-free survival and overall survival in metastatic renal cancer treated with sorafenib: pilot study using dynamic contrast-enhanced Doppler ultrasound. Eur J Cancer. 2006 Oct;42(15):2472-9.

Choueiri TK, Cheng S, Qu AQ, Pastorek J, Atkins MB, Signoretti S. Carbonic anhydrase IX as a potential biomarker of efficacy in metastatic clear-cell renal cell carcinoma patients receiving sorafenib or placebo: Analysis from the treatment approaches in renal cancer global evaluation trial (TARGET). Urol Oncol. 2012 Nov 7. pii: S1078-1439(12)00246-3. doi: 10.1016/j.urolonc.2012.07.004. [Epub ahead of print]

**Tomita 2011**

Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H, Kanayama HO, Shinohara N, Nakazawa H, Imai K, Umeyama Y, Ozono S, Naito S, Akaza H; Japan Axitinib Phase II Study Group. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. Eur J Cancer. 2011 Nov;47(17):2592-602.

**Uzupełnienie**

[Redacted text]

**Wysocki 2010**

Wysocki, P.; Krzemieniecki, K. et al „Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja” Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 4, 143–152

**Żołnierek 2011**

Żołnierek, J. „Leczenie farmakologiczne chorych na rozsialego raka nerki – algorytm a polskie realia” Współczesna Onkol. 2011; 15 (5): 299–304

## 14. Załączniki

[Redacted content]