



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Afinitor (ewerolimus)

we wskazaniu:

jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu
w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)

**Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.60.2019

Data ukończenia: 8 sierpnia 2019 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane określone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane określone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Europharm Limited).

Dane określone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2018 r., poz.1330 z późn. zm.) w zw. Z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACE	Enzym konwertaza angiotensyny
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIDS	Nabyty zespół niedoboru odporności
AKL	Analiza kliniczna
AKS	Aksytynib
ALT/AST	Aminotransferaza alaninowa / asparaginianowa
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
bd	Brak danych
BSC	Najlepsze leczenie podtrzymujące
ccRCC	Rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności
CR	Całkowita odpowiedź na leczenie
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGL	Departament Gospodarki Lekami
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
EPAR	Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające (ang. European Public Assessment Report)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia EuroQoL-5-Dimension
ESMO	European Society for Medical Oncology
EWE	Ewerolimus
FDA	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
FKSI-19	Kwestionariusz oceny jakości życia Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19
HbA1c	Hemoglobina glikowana
HER2	Receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności
HR	Hazard względny
IMDC	International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
ITT	Populacja zgodna z zaplanowanym leczeniem
KAB	Kabozantynib
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2019 poz. 499)
MD	Różnica średnich
MSKCC	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
mTOR	szlak kinazy białkowej (mammalian target of rapamycin)
mTORC1	Kompleks 1 kinazy mTOR
MZ	Ministerstwo Zdrowia

NCCN	National Comprehensive Cancer Network
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Number needed to harm
NNT	Number needed to treat
ORR	Obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Przeżycie całkowite
PCP, PJP	Zapalenie płuc spowodowane <i>Pneumocystis jirovecii</i> (carinii)
PD-1	Receptor programowanej śmierci 1
PD-L1	Ligand receptora programowanej śmierci 1
PFS	Przeżycie wolne od progresji choroby
PgP	P-glikoproteina P
PI3K	3-kinaza fosfatidyloinozytolu
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie
PSUR	Periodic Safety Update Report
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QoL	Jakość życia
RCC, RNK	Rak narkowokomórkowy
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RR	Ryzyko względne (ang. relative risk)
SD	Odchylenie standardowe
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica
StD	Stabilizacja choroby
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz.U. 2019 poz. 1373)
TK	Tomografia komputerowa
TKI	Inhibitor kinazy tyrozynowej
TNM	Klasyfikacja zaawansowania nowotworu
ULN	Górna granica normy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	Badania ultrasonograficzne
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2019 poz. 1373)
VAS	Wizualna skala analogowa (ang. Visual Analogue Scale)
VEGF	Śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu	6
2. Podsumowanie	7
3. Przedmiot i historia zlecenia	10
4. Problem decyzyjny	11
4.1. Problem zdrowotny.....	11
4.2. Technologia wnioskowana	13
4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	14
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją	15
6. Skuteczność kliniczna	16
6.1 Opis metodyki.....	16
6.2 Opis badań włączonych do przeglądu	16
6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	17
6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy	19
6.3 Wyniki.....	20
6.1.3. Analiza skuteczności	20
7. Bezpieczeństwo stosowania	25
7.1.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych	28
7.1.1.1. Aksytynib.....	28
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	29
9. Konkurencyjność cenowa	30
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	31
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania	32
12. Piśmiennictwo	37
13. Załączniki.....	38
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	38
13.1. Diagram selekcji badań dotyczących terapii pembrolizumabem	39

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

18.07.2019 r., znak pisma: PLD.46434.3576.2019.4.SG

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg
- Wnioskowane wskazanie:

jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64).

Uwaga: z dodatkowych informacji otrzymanych od MZ wynika, że pacjent leczony był sunitynibem w pierwszej linii leczenia i niwolumabem w drugiej linii leczenia.

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
 - art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklów leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu
-

Wartość netto wnioskowanej terapii:

██████████ / 3 miesiące (3 opakowania x 30 tabletek á 10 mg)

2. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 17.07.2019 r., znak PLD.46434.3576.2019.4.SG (data wpływu do AOTMiT 18.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Z dodatkowych informacji otrzymanych od MZ wynika, że pacjent leczony był sunitynibem w pierwszej linii leczenia i niwolumabem w drugiej linii leczenia, a zatem nie jest dla niego dostępne w ramach programu lekowego refundowane leczenie III linii. W opracowaniu przyjęto, że zlecenie dotyczy ewerolimusu stosowanego w III lub IV linii leczenia po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

W opinii prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej średni czas przeżycia chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia I i II linii wynosi około 6-8 miesięcy, a „objawy choroby w przedmiotowej sytuacji zależą od umiejscowienia zmian (np. kości – ból, płuca – duszność, wątroba – niewydolność)”.

Technologie alternatywne

Z wytycznych klinicznych wynika, że u pacjenta po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem w III linii należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozytynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Również ekspert kliniczny wskazał kabozytynib i aksytynib jako potencjalne leczenie w ocenianym wskazaniu. Jako technologię alternatywną dla ewerolimusu w III linii przyjęto zatem kabozytynib i aksytynib, a w IV linii BSC.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania:

- RCT METEOR, w którym porównywano skuteczność KAB i EWE u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF;
- wielośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe Stukalin 2018, którego celem była ocena skuteczności leczenia IV linii u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Nie odnaleziono badań porównujących skuteczność ewerolimusu z aksytynibem w III linii leczenia.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia pacjentów z grupy EWE w porównaniu do grupy KAB w subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia oraz leczonej uprzednio anty –PD-1/PD-L1 (różnicę taką na niekorzyść EWE vs KAB zaobserwowano natomiast dla populacji ogólnej badania, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83) p=0,00026). Mediana OS w grupie EWE vs KAB wyniosła:

- 16,3 (95% CI: 6,4; bd) miesiąca vs nie osiągnięta w subpopulacji po anty –PD-1/PD-L1;
- 16,5 (95% CI: 14,7; 18,8) vs 21,4 (95% CI: 18,7; bd) miesięcy w populacji ogólnej;

W IV linii leczenia w badaniu Stukalin 2018 mediana OS wyniosła 12,8 miesiąca (95%CI: 9,5; 18,5) dla EWE.

Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, a także po uprzednim leczeniu anty –PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie krótszy w grupie EWE niż w grupie KAB (odpowiednio HR=1,96 (1,35; 2,86) i HR=4,55 (1,54; 14,29)). Mediana PFS w grupie EWE vs KAB wyniosła:

- 4,1 (95% CI: 1,9; 6,6) miesiąca vs nie osiągnięta w subpopulacji po anty –PD-1/PD-L1;
- 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) vs 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesięcy w populacji ogólnej;

W IV linii leczenia w badaniu Stukalin 2018 mediana OS wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,7) dla EWE.

Pogorszenie jakości życia mierzonej w badaniu METEOR za pomocą FKSI-19 nie było istotne klinicznie w grupie EWE, natomiast było istotne klinicznie w grupie KAB. W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie EWE niż w grupie KAB. Różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z populacji ogólnej stosujących ewerolimus było istotnie statystycznie niższe niż u pacjentów z grupy kabozatynibu.

Wyniki badania AXIS wykazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) dla aksytynibu w II linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego wyniosła 20,1 mies. (95%CI: 16,7–23,4), a mediana czasu do progresji choroby (PFS) osiągnęła 8,3 mies. (95%CI: 6,7–9,2). Ocena jakości życia pacjentów stosujących aksytynib w badaniu AXIS przy pomocy kwestionariuszy FSKI-15, FSKI-DRS i EQ-5D wykazała brak istotnych klinicznie zmian w trakcie leczenia oraz istotne klinicznie pogorszenie jakości życia obserwowane w chwili zakończenia leczenia, spowodowane w większości przypadków progresją choroby. Należy pamiętać, że badanie AXIS dotyczyło pacjentów w II linii leczenia, a więc z lepszym rokowaniem niż populacja oceniana.

Główne ograniczenia analizy dotyczy nie odnalezienia badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z aksytynibem. Dodatkowo populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, tj. pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów ≥ 3 linii leczenia. Pacjenci leczeni uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1 (zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wniosek dotyczy pacjenta leczonego niwolumabem w ramach II linii) stanowili 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE i 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób). Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty –PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Bezpieczeństwo

W badaniu METEOR odnotowano 2 zgony w grupie EWE (przyczyną było zakażenie *Aspergillus* oraz zachtłystowe zapalenie płuc) i 1 zgon związany z leczeniem w grupie KAB (nie podano przyczyny).

W badaniu METEOR wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia (EWE vs KAB):

- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia (60% vs 71%),
- nadciśnienia i biegunki w 3.-4. stopniu nasilenia (4% vs 15%),
- zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

W badaniu METEOR wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia (EWE vs KAB):

- anemii w 3.-4. stopniu nasilenia (17% vs 6%),
- zdarzeń niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego.

Najczęściej występującymi zdarzeniami 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących EWE były: anemia (17%) i zmęczenie (8%). W grupie KAB najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (15%) i biegunkę (11%).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (o dowolnym stopniu nasilenia) u pacjentów stosujących ewerolimus należały: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%), natomiast w grupie pacjentów stosujących kabozatynib: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%).

Do działań niepożądanych ewerolimusu występujących wg ChPL bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu AXIS u leczonych aksytynibem były: nadciśnienie tętnicze (17%), biegunka (11%) i zmęczenie (10%).

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

W obliczeniach uwzględniono cenę ewerolimusu na podstawie zlecenia MZ. Ceny kabozatynibu i aksytynibu (ważone udziałami) przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019. Populację docelową (500 pacjentów) przyjęto na podstawie opinii eksperta.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące (90 dni), koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ zł i będzie o około ██████████ od kosztu terapii kabozatynibem i o około ██████████ od terapii aksytynibem.

Miesięczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ewerolimus Stada wynosi 5 148,00 zł (cena z obwieszczenia) w porównaniu do ██████████ zł w przypadku wnioskowanego leku (cena ze zlecenia).

3. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 17.07.2019 r., znak PLD.46434.3576.2019.4.SG (data wpływu do AOTMiT 18.07.2019 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg,

we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

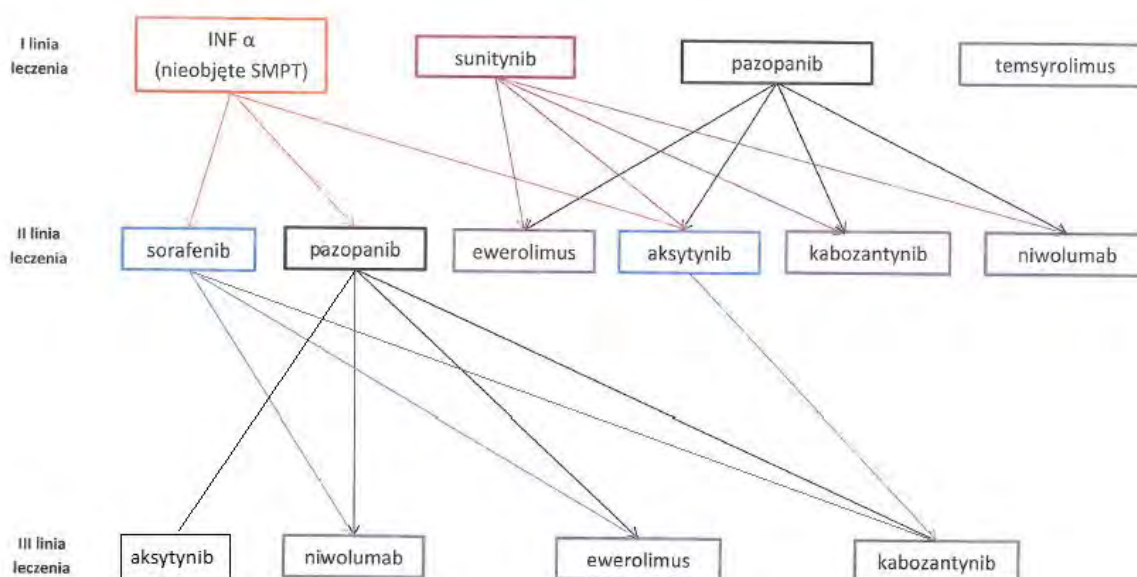
Lek Afinitor nie był dotychczas oceniany w Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Zgodnie z treścią aktualnie refundowanego programu lekowego „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” ewerolimus może być zastosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynibu, sorafenibu lub pazopanibu) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Jednocześnie sunitynib może być stosowany wyłącznie w I linii leczenia, sorafenib wyłącznie w II linii leczenia (po niepowodzeniu immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub w przypadku przeciwwskazań do jej dalszego stosowania) a pazopanib zarówno w I jak i w II linii leczenia (po niepowodzeniu lub w przypadku przeciwwskazań do interferonu alfa). Poniżej przedstawiono schemat przedstawiający ścieżki sekwencyjnego stosowania wszystkich leków w programie lekowym przekazany pismem Narodowego Funduszu Zdrowia z 18.05.2018 r. na potrzeby realizacji zlecenia dotyczącego oceny zasadności wprowadzenia zmian w programie lekowym „leczenie raka nerki” (opracowanie OT.4320.14.2018).

Z przedstawionego poniżej schematu wynika, że zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania ewerolimusu w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopatenibem w drugiej linii leczenia. Zgodnie z dodatkowymi informacjami otrzymanymi od MZ, pacjent, którego dotyczy zlecenie leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem nie jest dla niego dostępne w ramach programu lekowego refundowane leczenie III linii.

W opracowaniu przyjęto, że zlecenie dotyczy ewerolimusu stosowanego w III lub IV linii leczenia po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem.

Rysunek 1. Leki w programie lekowym leczenia raka nerki (źródło: opracowanie OT.4320.14.2018, korespondencja z MZ, PL B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64”))



4. Problem decyzyjny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Podany w zleceniu kod ICD-10: C64 oznacza nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej.

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych stanowi 65-75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki.

Klasyfikacja

W poniższej tabeli przedstawiono klasyfikację zaawansowania klinicznego raka nerkowokomórkowego według systemu TNM.

Tabela 1. Klasyfikacje zaawansowania klinicznego RCC według sytemu TNM

T	Guz pierwotny
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego
T0	Nie stwierdza się guza pierwotnego
T1	Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T1a	Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki
T1b	Guz o największym wymiarze > 4 cm i ≤ 7 cm, ograniczony do nerki
T2	Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki
T2a	Guz o największym wymiarze > 7 cm i ≤ 10 cm, ograniczony do nerki
T2b	Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki
T3	Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub nacieka tkanki około-nerkowe; nie ma nacieku nadnercza po stronie zajętej nerki i przekraczania powięzi Geroty
T3a	Guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty
T3b	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej poniżej przepony
T3c	Nowotwór z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły głównej dolnej powyżej przepony lub naciekający jej ścianę
T4	Nowotwór naciekający poza powięź Geroty, w tym z zajęciem „przez ciągłość” nadnercza po stronie zajętej nerki
N	Regionalne węzły chłonne
NX	Nie można ocenić regionalnych węzłów chłonnych
N0	Nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych \
N1	Przerzut w pojedynczym regionalnym węźle chłonnym
N2	Przerzuty w > 1 węźle chłonnym
M	Przerzuty odległe
M0	Nie stwierdza się przerzutów odległych
M1	Obecny przerzut odległy

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego TNM raka nerkowokomórkowego

Stopień I	T1, N0, M0
Stopień II	T2, N0, M0
Stopień III	T3, N0, M0 T1-3, N1, M0
Stopień IV	T4, każde N, M0 Każde T, N2, M0 Każde T, każde N, M1

Epidemiologia

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) i 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Tabela 3. Zachorowalność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	1995	2000	2005	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1511	2041	2162	2260	2736	3111	2987	3154	3134
Kobiety	1082	1409	1462	1479	1908	2032	1934	1923	2000
Ogółem	2593	3450	3624	3739	4644	5143	4921	5077	5134

Tabela 4. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

Płeć	1990	2000	2010	2013	2014	2015	2016
Mężczyźni	1263	1416	1574	1611	1591	1704	1682
Kobiety	696	840	954	937	934	975	955
Ogółem	1959	2256	2528	2548	2525	2679	2637

Etiologia i patogenez

Przeważającą większość RCC stanowią raki sporadyczne — tylko około 5% jest uwarunkowanych genetycznie jako składnik dziedzicznych zespołów (m.in. zespołu von Hippel-Lindau, zespołu dziedzicznego brodawkowatego RCC). Najważniejszymi czynnikami rozwoju ryzyka raka nerkowokomórkowego są:

- palenie tytoniu,
- narażenie zawodowe na substancje chemiczne (zwłaszcza kadm, benzynę i inne produkty ropopochodne oraz azbest),
- otyłość,
- cukrzyca,
- nadciśnienie tętnicze,
- ekspozycja na leki cytotoksyczne i nefrotoksyczne,
- nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek,
- napromienianie miednicy.

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);

- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu VEGF, vascular endothelial growth factor).

W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Tabela 5. Kategorie rokownicze według Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC)

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

W opinii prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej średni czas przeżycia chorych z niepowodzeniem wcześniejszego leczenia I i II linii wynosi około 6-8 miesięcy.

Rozpoznanie

Wiele nowotworów nerek nie powoduje objawów. Ich wykrycie w badaniu palpacyjnym jest możliwe dopiero w późnym stadium choroby. Obecnie ponad połowę nowotworów nerki rozpoznaje się przypadkowo podczas badań obrazowych [ultrasonografii (USG) lub komputerowej tomografii (TK) jamy brzusznej] wykonywanych z innych przyczyn. Klasyczną triadę — ból w okolicy lędźwiowej, krwimocz i wyczuwalny palpacyjnie guz — stwierdza się rzadko (6–10%). Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji przezskórnej, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce. Rośnie znaczenie biopsji gruboigłowej przy kwalifikacji do leczenia systemowego, ablacji lub w rozpoznawaniu nawrotów. W 60-70% rozpoznawanych RCC, zmiana jest ograniczona do nerki. W 10-15% przypadków występują regionalne przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych i naciekanie narządów sąsiednich np. nadnercza, a w 20-25% można zaobserwować przerzuty odległe, najczęściej do płuc, kości, mózgu lub wątroby. W rozpoznaniu RCC pomocne mogą być również badania krwi. Niedokrwistość występuje u 30-80% chorych, u 5-20% chorych we krwi występuje zwiększona aktywność enzymów wątrobowych i fosfatazy zasadowej, bez związku z obecnością przerzutów w wątrobie, natomiast u 5-15% pacjentów, w wyniku produkcji przez komórki nowotworowe substancji pobudzających osteoklasty, można zdiagnozować hiperkalcemie. Rzadko bo u około 1-5% chorych stwierdza się czerwienice, która spowodowana jest stałą nadmierną produkcją erytropoetyny przez komórki rakowe.

W opinii przesłanej na potrzeby opracowania OT.422.53.2019 Opdivo prof. Maciej Krzakowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej podkreślił, że „objawy choroby w przedmiotowej sytuacji zależą od umiejscowienia zmian (np. kości – ból, płuca – duszność, wątroba – niewydolność)”.

Źródła: Raport OT.422.53.2019_Opdivo, Szczeklik 2017

4.2. Technologia wnioskowana

4.2.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 6. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Afinitor, tabletki, 10 mg, 30 szt., kod EAN: 5909990711598
Kod ATC, grupa farmakoterapeutyczna	L01XE10

Substancja czynna	Ewerolimus
Wnioskowane wskazanie	Jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)*
Dawkowanie	10 mg na dobę**
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia	3 miesiące
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lek ewerolimus jest selektywny inhibitorem mTOR (kinazy seroninowo-treoninowej). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). W efekcie zostaje zaburzona translacja i synteza białek, oraz działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1, które biorą udział w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który nasila wzrost i namnażanie komórek guza, hamuje również glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Źródło: ChPL Afinitor, zlecenie MZ

*W opinii analityków wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym, zgodnie z którym: „Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego)”. Kwestię ocenianych sekwencji leczenia omówiono w rozdz. 3.

**Zaproponowane w zleceniu dawkowanie jest zbieżne z dawkowaniem na podstawie ChPL, zgodnie z którym: „zalecana dawka to 10 mg ewerolimusu raz na dobę. Leczenie trwa tak długo jak obserwowana jest korzyść kliniczna albo do wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności”.

4.2.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 7. Status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	3 sierpnia 2009 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).</p> <p><u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</u> Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokryne trzustki</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego lub płuc</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p>
Status leku sierocego	Nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	Wymagane jest przedłożenie okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania

Źródło: ChPL Afinitor, Union Register of medicinal products for human use

*Lek Afinitor posiadał status leku sierocego w leczeniu raka nerki w latach 2007-2011

Skróty: VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor), HER2/neu – receptor ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu (ang. human epidermal growth factor receptor 2)

5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

W toku oceny leku Afinitor we wskazaniu: zaawansowany rak nerki otrzymano opinię od jednego eksperta klinicznego – prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. W opinii prof. Krzakowskiego lek Afinitor we wnioskowanym wskazaniu będzie prowadził do poprawy jakości życia pacjenta bez istotnego wpływu na jego długość.

Tabela 8. Istotność wnioskowanej technologii medycznej

Ekspert/Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	X

W opinii prof. Krzakowskiego leczenie ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu przyczyni się do poprawy stanu pacjenta w zakresie zdolności poruszania się, wykonywania zwykłych czynności i redukcji nasilenia niepokoju i przygnębienia.

Opinię eksperta przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Opinia eksperta – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia ewerolimusem.

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		X
	Jakieś problemy z chodzeniem	X	
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		
	Jakieś problemy z samoopieką	X	X
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności		X
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	X	
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	X	X
	Krańcowy ból lub dyskomfort		
Niepokój/ przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie		X
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	X	

Jako skutki następstw choroby prof. Krzakowski wskazał typowe następstwa zaawansowanych nowotworów, tj. przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub chorobę i obniżenie jakości życia.

Tabela 10. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Ekspert/Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Objawy, konsekwencje choroby najbardziej dotkliwe dla pacjenta	Objawy zależą od umiejscowienia przerzutów (np. ból w przerzutach kostnych, duszność w przerzutach płucnych)

6. Skuteczność kliniczna

6.1 Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania ewerolimusu we wskazaniu: leczenie jasnokomórkowego raka nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jako III lub kolejnej linii leczenia, przeszukano medyczne bazy danych: Medline, Embase, Cochrane Library oraz rejestr badań klinicznych: clinicaltrials.gov. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 01.08.2019 r. Posługiwano się słowami kluczowymi ograniczającymi wyniki wyszukiwania względem populacji i interwencji, łącząc kwerendy odpowiednimi operatorami logicznymi Boole'a. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione załączniku 13.1. Przegląd prowadzono dwuetapowo, przez dwóch analityków. Najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do niniejszego opracowania:

Populacja: Pacjenci z rakiem jasnokomórkowym nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu w III lub kolejnej linii leczenia.

Interwencja: ewerolimus (EWE) w postaci tabletek, w dawce 10 mg/dobę.

Komparator: kabozatynib (KAB) lub aksytynib (AKS) w III linii leczenia oraz najlepsze leczenie wspomagające (BSC) w IV linii leczenia. Szczegółowe wyjaśnienie dotyczące wyboru komparatora przedstawiono w rozdziale 11.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii w analizowanej jednostce chorobowej.

Typ badań: przeglądy systematyczne randomizowanych badań klinicznych, a w przypadku ich braku, randomizowane, kontrolowane badania kliniczne. W przypadku braku odnalezienia badań z wyższych poziomów dowodów naukowych rozważono możliwość włączenia badań z niższych poziomów (badań klinicznych nierandomizowanych; badań klinicznych jednoramiennych; badań obserwacyjnych o najwyższej wiarygodności).

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, publikacje pełnotekstowe.

6.2 Opis badań włączonych do przeglądu

Do przeglądu systematycznego włączono 2 badania, w tym jedno częściowo spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego ze względu na szerszą niż oceniana populację badaną:

- randomizowane badanie METEOR, którego wyniki opisano w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Escudier 2018, Del Vecchio 2018, Powles 2018. W badaniu tym porównywano skuteczność kabozatynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF.
- Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe Stukalin 2018, którego celem była ocena skuteczności leczenia IV linii u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Odnaleziono również 1 trwające badanie obserwacyjne PAZOREAL, w którym oceniano m.in. skuteczność ewerolimusu w III linii leczenia, jednak do momentu opracowania niniejszego raportu nie opublikowano wyników z tego badania, a jedynie publikację opisującą metodykę badania.

Poniżej przedstawiono szczegółową charakterystykę uwzględnionych w AKL badań.

6.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 11. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
METEOR Źródło finansowania: Exelixis Inc.	Randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych <u>Okres obserwacji, mediana [miesiąc]:</u> KAB: 18,7 (dla OS i bezpieczeństwa); 11,4 (dla PFS i ORR) EWE: 18,8 (dla OS i bezpieczeństwa); 11,5 (dla PFS i ORR) <u>Typ analizy:</u> skuteczność – populacja ITT, Bezpieczeństwo: - analiza przeprowadzona w populacji pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, <u>Łączna populacja badania N=653.</u> <u>Interwencje:</u> Kabozantyn b w dawce 60 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 40 mg, a następnie do 20 mg). Ewerolimus w dawce 10 mg 1 x dzień (w przypadku wystąpienia działań niepożądanych dopuszczono redukcję dawki do 5 mg, a następnie do 2,5 mg) <u>Hipoteza:</u> superiority dla KAB	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; histologicznie lub cytologicznie potwierdzony rak nerkowokomórkowy zaawansowany lub z przerzutami z komponentem jasnokomórkowym; choroba mierzalna wg kryteriów RECIST 1.1; progresja choroby (która nastąpiła w trakcie leczenia lub w ciągu 6 miesięcy po otrzymaniu ostatniej dawki inhibitora VEGF), po co najmniej jednym z wcześniej stosowanych inh bitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytytib, pazopanib, tiwozanib); pacjenci powinni otrzymać ostatnią dawkę leku w ciągu 6 miesięcy przed datą randomizacji do badania; dopuszczalne leczenie innymi terapiami przeciwnowotworowymi: cytokinami (np. interferon-α, interleukina-2), przeciwciałami monoklonalnymi (np. bewacyzumab, anty-PD-1), chemioterapią cytotoksyczną (z wyjątkiem substancji wymienionych w kryteriach wykluczenia); stan sprawności wg skali Karnofsky'ego $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie narządów oraz szpiku kostnego, w oparciu o spełnienie wszystkich następujących warunków laboratoryjnych w ciągu 10 dni przed randomizacją (całkowity poziom neutrofilii $\geq 1500/m^3$, liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/m^3$, poziom hemoglobiny ≥ 9 g/dl, AST i ALT < 3 x ULN, całkowite stężenie bilirubiny $\leq 1,5$ x ULN (w przypadku pacjentów z chorobą Gilberta ≤ 3 mg/dl), stężenie kreatyniny w surowicy ≤ 2 x ULN (lub wyliczony [równanie Cockcroft Gault] klirens kreatyniny ≥ 30 ml/min), poziom trójglicerydów w surowicy krwi (badanie na czczo) $\leq 2,5$ x ULN, całkowity cholesterol ≤ 300 mg/dl, HbA1c $\leq 8\%$, stosunek białka do kreatyniny w moczu ≤ 1 mg/mg ($\leq 113,2$ mg/mmol) kreatyniny lub białko w próbce moczu pozyskanej ze zbiórki dobowej < 1 g; stosowanie medycznie akceptowalnych metod antykoncepcji przez osoby aktywne seksualnie. <u>Kryteria wyłączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsze stosowanie ewerolimusu lub jakiegokolwiek innego inhibitora TORC1/PI3K/AKT (np. temsirolimusu) lub kabozantynibu; stosowanie któregokolwiek z inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF w ciągu dwóch tygodni przed randomizacją; stosowanie któregokolwiek z przeciwciał przeciwnowotworowych w ciągu 4 tygodni przed randomizacją; radioterapia stosowana w celu leczenia przerzutów do kości w ciągu 2 tygodni przed 	<u>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) <u>Pozostałe punkty końcowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> przeżycie całkowite (OS) odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR), w tym odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie stabilizacja choroby progresja choroby jakość życia profil bezpieczeństwa

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>randomizacją lub każda inna radioterapia zewnętrzna w ciągu 4 tygodni przed randomizacją. Systemowe leczenie z wykorzystaniem radionuklidów w ciągu 6 tygodni przed randomizacją; pacjenci z klinicznie istotnymi powikłaniami po uprzednio zastosowanej radioterapii nie kwalifikowali się do badania;</p> <ul style="list-style-type: none"> • przerzuty do mózgu z wyjątkiem skutecznie leczonych radioterapią i/lub metodami chirurgicznymi, o ile po leczeniu utrzymywał się stan bezobjawowy (przez co najmniej 3 miesiące przed randomizacją); w czasie randomizacji pacjenci nie powinni stosować terapii kortykosteroidami; • jednoczesne leczenie przeciwkrzepliwymi doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi, stosowanymi w dawkach terapeutycznych (np. warfaryna, bezpośrednie inhibitory trombiny, inhibitory czynnika Xa) lub inhibitorami płytek krwi (np. kłopidogrel); dozwolone było stosowanie niskich dawek aspiryny w celu kardioprotekcji, niskich dawek warfaryny (<1 mg/dzień) oraz niskich dawek heparyn niskocząsteczkowych; heparyny niskocząsteczkowe stosowane w dawkach terapeutycznych dozwolone były u pacjentów bez przerzutów do mózgu, którzy stosowali stabilną dawkę heparyn niskocząsteczkowych przez co najmniej 12 tygodni przed randomizacją oraz którzy nie mieli żadnych powikłań zakrzepowo–zatorowych; • leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi (z wyjątkiem wziewnych lub stosowanych miejscowo kortykosteroidów lub kortykosteroidów stosowanych w dziennej dawce równej ≤10 mg prednizonu, jeżeli podawano je w przypadku chorób innych niż rak nerkowokomórkowy); chorzy z przerzutami do mózgu, wymagającymi systemowego leczenia kortykosteroidami, nie kwalifikowali się do badania; • pacjenci z niekontrolowanymi, współistniejącymi lub niedawno przebytymi chorobami, takimi jak: <ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia układu sercowo–naczyniowego (objawy zastoinowej niewydolności serca, niestabilna dławica piersiowa, poważne zaburzenia rytmu serca; niekontrolowane nadciśnienie (ciśnienie skurczowe >100 mm Hg, ciśnienie rozkurczowe >150 mm Hg, pomimo optymalnego leczenia przeciwnadciśnieniowego); udar (włączając przemijający atak niedokrwienny), zawał mięśnia sercowego lub inne zdarzenia niedokrwienne, lub zdarzenia zakrzepowo–zatorowe (np. zakrzepica żył głębokich, zatorowość płucna) w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją); - zaburzenia układu pokarmowego, w tym te związane z wysokim ryzykiem powstania perforacji lub przetoki (guzy obejmujące przewód pokarmowy, aktywna choroba wrzodowa, choroby zapalne jelit, zapalenie uchyłków, zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych lub objawowe zapalenie wyrostka robaczkowego, ostre zapalenie trzustki lub ostra niedrożność przewodu żółciowego lub trzustki; przetoka powłok brzusznych, perforacja przewodu pokarmowego, niedrożność jelit lub wewnątrzbrzuszy ropień w ciągu 6 miesięcy przed randomizacją (całkowite wyleczenie 	

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<p>ropnia w jamie brzusznej musiało zostać potwierdzone przed randomizacją;</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotny klinicznie krwimocz, krwawe wymioty lub krwiopłucie >2,5 ml czerwonych krwinek lub inne istotne krwawienie (np. krwotok płucny) w ciągu 3 miesięcy przed randomizacją; - kawitacyjne uszkodzenie płuc; - zmiany obejmujące główne naczynia krwionośne zlokalizowane w płucach; - pozostałe, istotne klinicznie zaburzenia (aktywne zakażenie wymagające leczenia systemowego, zakażenia ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV) lub zespół nabytego niedoboru odporności (AIDS), przewlekłe zapalenie wątroby typu B lub C; poważne, niegojące się rany/wrzody/złamania kości; zespół złego wchłaniania; niewyrównana/objawowa niedoczynność tarczycy; umiarkowana lub ciężka niewydolność wątroby; wymagana hemodializa lub dializa otrzewnowa; przeszczepione narządy; <p><u>Liczebność grup*</u>: Kabozantynib N= 95 Ewerolimus N= 99</p>	
<p>Stukalin 2018 Źródło finansowania: Brak informacji</p>	<p>Wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Mediana: 25,7 miesiąca**</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • pacjenci z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym uprzednio leczeni co najmniej jednym lekiem ukierunkowanym na VEGF lub inhibitorem kinazy serynowo treoninowej (mTOR). Wcześniejsze leczenie interferonem alfa lub interleukiną 2 nie było uznawane z pierwszą linię terapii 	<ul style="list-style-type: none"> • Przeżycie całkowite (OS), • Przeżycie bez progresji (PFS), • Odpowiedź na leczenie

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; OS – przeżycie całkowite; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; ITT – populacja pacjentów zaplanowanych do leczenia (intent to treat); ULN – górna granica normy; VEGF – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego; mTOR – szlak kinazy białkowej (*mammalian target of rapamycin*); RECIST – kryteria odpowiedzi na leczenie w przypadku guzów litych (*Response Evaluation Criteria In Solid Tumours*); AST – aminotransferaza asparaginianowa; ALT – aminotransferaza alaninowa; HbA1c – hemoglobina glikowana; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; AIDS – nabyty zespół niedoboru odporności; TORC1 - enzym *target of rapamycin complex 1*; PI3K – 3-kinaza fosfatydiloinozytolu.

*Podano liczbę pacjentów z ≥ 2 liniami leczenia. Łączna liczba pacjentów wynosiła 330 w grupie KAB i 328 w grupie EWE

**Mediana okresu obserwacji od momentu rozpoczęcia leczenia IV linią.

6.1.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu i ograniczenia analizy

Do oceny jakości randomizowanego badania METEOR wykorzystano kwestionariusz oceny ryzyka błędu systematycznego Cochrane Collaboration. Wyniki przeprowadzonej oceny wskazują na niskie ryzyko błędu systematycznego we wszystkich ocenianych domenach za wyjątkiem domeny "zaślepienie badaczy i pacjentów", ponieważ w badaniu tym nie stosowano zaślepienia. Należy zwrócić uwagę, że w badaniu METEOR końcowe wyniki (progresja choroby, obiektywna odpowiedź) były oceniane przez niezależny komitet do spraw radiologii. Szczegółowe wyniki oceny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	METEOR
Metoda randomizacji	niskie
Ukrycie kodu randomizacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	wysokie
Zaślepienie oceny efektów	niskie
Niekompletne dane	niskie

Oceniany element	METEOR
Selektywne raportowanie	niskie
Inne czynniki	niskie

Analitycy Agencji zidentyfikowali następujące ograniczenia analizy oraz włączonych badań:

- Odnaleziono badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z jednym z dwóch komparatorów, tj. kabozatynibem. Nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z aksytynibem;
- Do badania METEOR włączani byli pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE, nie wyszczególniono jaki odsetek badanych stanowili pacjenci w ≥ 3 linii leczenia. Dodatkowo w publikacjach nie wyszczególniono jakie dokładne sekwencje leczenia były stosowane u pacjentów ≥ 3 linią leczenia, a zatem nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja badana odzwierciedla populację ocenianą;
- W badaniu METEOR nie podano median czasu przeżycia całkowitego i czasu bez progresji choroby dla subpopulacji ≥ 2 linii leczenia;
- Skuteczność ewerolimusu w IV linii leczenia oceniono wyłącznie na podstawie retrospektywnego badania kohortowego. Nie odnaleziono dowodów naukowych wyższej jakości oceniających skuteczność i bezpieczeństwo EWE w IV linii leczenia.

6.3 Wyniki

6.1.3. Analiza skuteczności

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, po przeliczeniu stosunku ryzyka w grupie ewerolimusu do kabozatynibu (odwrotna kolejność względem podanej w publikacji). Wyniki istotne statystycznie przedstawiono pogrubioną czcionką.

Tam, gdzie było to możliwe podano wyniki dla subpopulacji pacjentów, u których zastosowano ≥ 2 linie leczenia. Należy mieć na uwadze, że pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Ponieważ w publikacji nie podano median czasu do wystąpienia danego zdarzenia w ocenianej subpopulacji, w tabelach podano liczbę pacjentów, u których ono wystąpiło.

Dodatkowo przedstawiono wyniki badania METEOR dla OS i PFS w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1 (zgodnie z informacjami przekazanymi przez MZ wniosek dotyczy pacjenta leczonego niwolumabem w ramach II linii), którzy stanowili 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE i 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób). Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty –PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia.

Przeżycie całkowite

Wyniki badania METEOR wskazują, że zastosowanie u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia ewerolimusu w miejsce kabozatynibu wiązało się z większym ryzykiem zgonu, aczkolwiek ryzyko zgonu w grupie EWE było istotnie statystycznie większe niż w grupie kabozatynibu jedynie w populacji ogólnej [HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83) p=0,00026].

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio anty –PD-1/PD-L1 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS w grupie EWE po anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 6,4; bd) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła 16,5 (95% CI: 14,7; 18,8) miesięcy w grupie EWE oraz 21,4 (95% CI: 18,7; bd) miesięcy w grupie otrzymującej KAB.

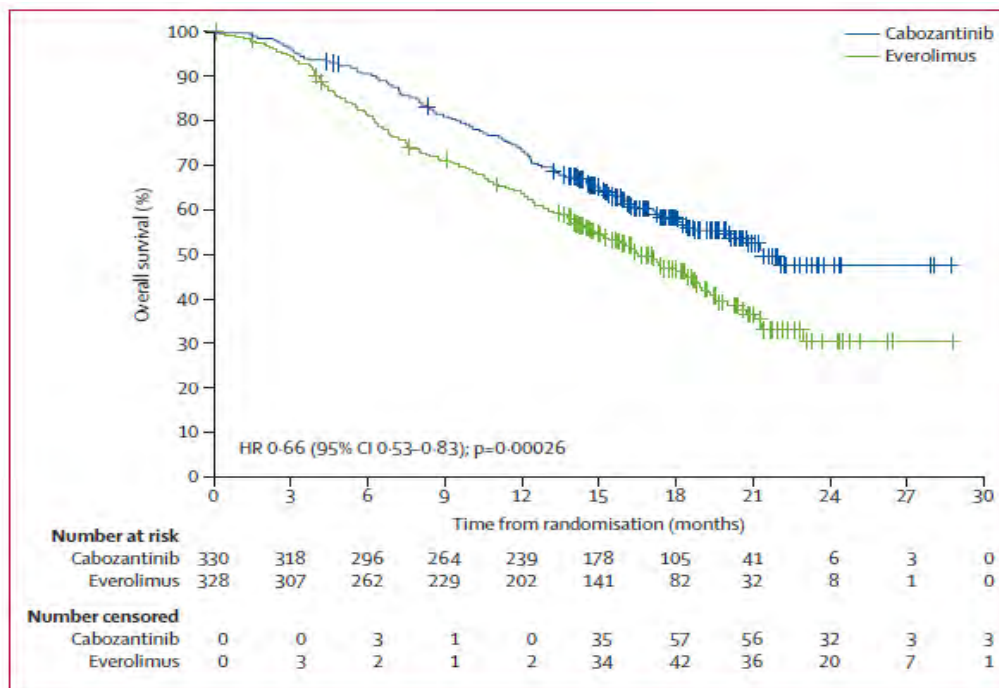
Tabela 13. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie całkowite (OS) badanie METEOR

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n*/N (%)		HR (95% CI)
		EWE	KAB	
Przeżycie całkowite (OS) – subpopulacja ≥ 2 linii leczenia	KAB: 18,7 mies. EWE: 18,8 mies.	50/99 (51)	42/95 (44)	1,37 (0,91; 2,08)
Przeżycie całkowite (OS) – subpopulacja po anty –PD-1/PD-L1		bd	bd	1,79 (0,66; 4,76)

*liczba pacjentów, u których wystąpił zgon

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; OS – przeżycie całkowite; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; bd. – brak danych.

Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Choueiri 2016)



W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 ewerolimus był najczęściej stosowanym lekiem w IV linii leczenia (stosowało go około 100 osób, tj. 16,8% spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali IV linię leczenia). Mediana OS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (95%CI: 9,5; 18,5).

Jakość życia

W badaniu METEOR jakość życia została oceniona na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L (EuroQoL-5-Dimension-5-Level) oraz FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19)

Kwestionariusz FKSI-19 służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Składa się z 19 pytań, z których każde jest oceniane w skali 0–4 pkt. Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia, a zmiana istotna klinicznie to 3–5 punktów (Cella 2013). Średnia wartość początkowa jakości życia wg. FKSI-19 wynosiła 57,1 (SD=10,17) w grupie ewerolimusu i 56,7 (SD=10,51) w grupie kabozantynibu.

EQ-5D-5L to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-Index wynosiła 0,80 (SD=0,184) w grupie ewerolimusu i 0,77 (SD=0,240) w grupie kabozatynibu. Średnia wartość początkowa jakości życia wg. EQ-VAS wynosiła 74,1 (SD=17,50) w grupie ewerolimusu i 73,6 (SD=18,62) w grupie kabozatynibu.

Wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w badaniu METEOR zostały opisane w publikacji Cella 2018 i wskazują na pogorszenie jakości życia w każdym ocenianym kwestionariuszu dla obu ramion badania.

Pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 nie było istotne klinicznie w grupie EWE, natomiast było istotne klinicznie w grupie KAB. W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie EWE niż w grupie KAB. Różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Zmiany w wynikach oceny jakości życia podsumowuje poniższa tabela.

Tabela 14. Zmiany w ocenie jakości życia w badaniu METEOR

Punkt końcowy		Mediana okresu obserwacji [tyg.]	Zmiana wyniku kwestionariusza względem wartości początkowej		MD (95%CI)
			Ewerolimus N=314	Kabozantynib N=324	
Jakość życia wg. kwestionariusza	FKSI-19	KAB:17 EWE: 13	-2,21	-3,48	1,27 (0,68; 1,86)
	EQ-VAS		-1,27	-1,32	0,51 (-0,96; 1,06)
	EQ-Index*		-0,02	-0,02	0,002 (-0,014; 0,018)

*Obliczony dla krajów, w których zwalidowano normy (w grupie EWE N=181, w grupie KAB N=188)

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; FKSI-19 – kwestionariusz Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19; EQ-VAS – wizualna część kwestionariusza EuroQoL; EQ-Index – indeks obliczony na podstawie opisowej części kwestionariusza EuroQoL.

Przeżycie bez progresji choroby (PFS)

Wyniki badania METEOR wskazują, że czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, a także po uprzednim leczeniu anty –PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie krótszy w grupie EWE niż w grupie KAB.

Mediana PFS w grupie EWE po anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI: 1,9; 6,6) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia bez progresji w populacji ogólnej wyniosła 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) miesiąca w grupie EWE oraz 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesiąca w grupie otrzymującej KAB.

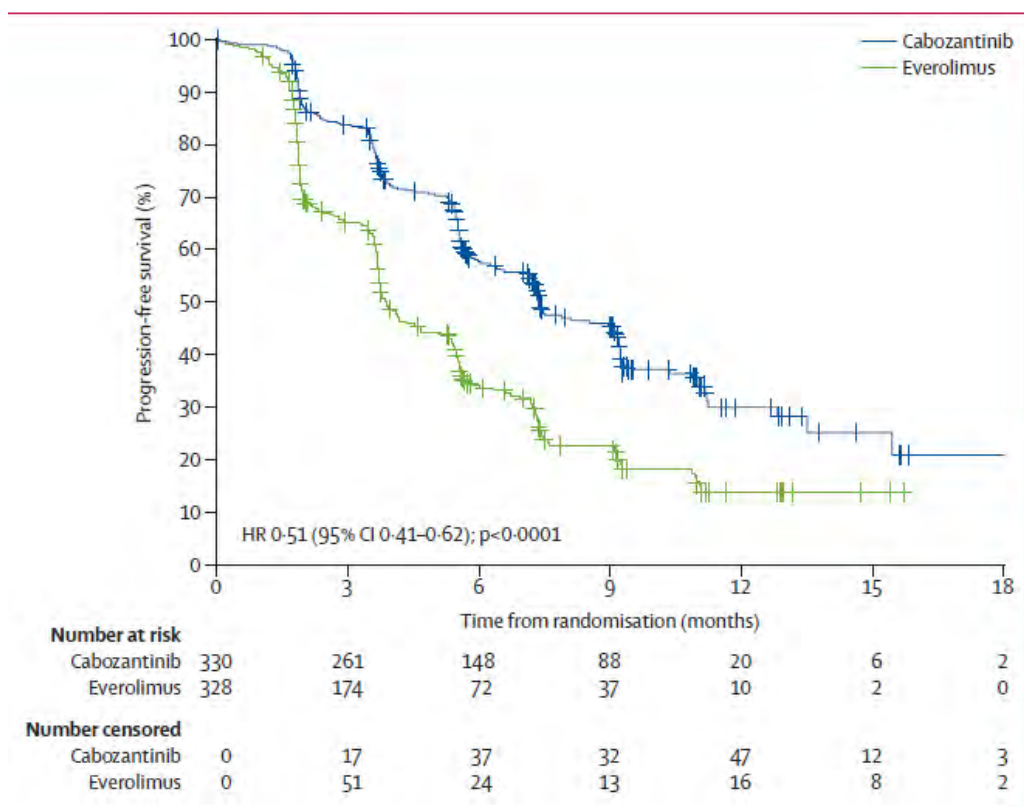
Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności – przeżycie bez nawrotu (METEOR)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n*/N (%)		HR (95% CI)
		EWE	KAB	
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja ≥ 2 linii leczenia	KAB:11,4 mies. EWE: 11,5 mies.	59/99 (60)	49/95 (52)	1,96 (1,35; 2,86)
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – subpopulacja po anty –PD-1/PD-L1		bd	bd	4,55 (1,54; 14,29)

*liczba pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby

Skróty: EWE – ewerolimus; KAB – kabozantynib; PFS – przeżycie wolne od progresji choroby; PD-1 – receptor programowanej śmierci komórki 1; PD-L1 – ligand receptora programowanej śmierci komórki 1; bd. – brak danych.

Rysunek 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w populacji ogólnej (Choueiri 2016)



W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 mediana PFS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,7).

Odpowiedź na leczenie

W badaniu METEOR wykazano, że ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z populacji ogólnej stosujących everolimus było istotnie statystycznie niższe niż u pacjentów z grupy kabozatynibu. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było natomiast istotnie statystycznie większe w grupie EWE niż w grupie KAB. Wyniki te uzyskano w populacji ITT w ramach głównej analizy ORR, przedstawionej przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych. W badaniu METEOR nie podano odrębnych wyników dla subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia.

Tabela 16. Wyniki analizy skuteczności – odpowiedź na leczenie (METEOR)

Punkt końcowy	Mediana okresu obserwacji [mies.]	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)
		EWE	CAB	p	
Odpowiedź obiektywna (ORR)*	KAB: 11,4 mies. EWE: 11,5 mies.	11/328 (3,4)	57/330 (17,3)	0,19 (0,1; 0,36) p<0,001	8 (6; 11)
Odpowiedź całkowita (CR)		0/328 (0,0)	0/330 (0,0)	-	-
Odpowiedź częściowa (PR)		11/328 (3,4)	57/330 (17,3)	0,19 (0,1; 0,36) p<0,001	8 (6; 11)
Stabilizacja choroby (StD)		203/328 (61,9)	216/330 (65,5)	0,95 (0,84; 1,06) p=0,342	-
Progresja choroby (PD)		88/328 (26,8)	41/330 (12,4)	2,16 (1,54; 3,03) p<0,001	7 (5; 12)

*pacjenci z odpowiedzią całkowitą lub częściową (łącznie)

Skróty: EWE – everolimus; KAB – kabozatynib; ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie; CR – całkowita odpowiedź; PR – częściowa odpowiedź; StD – stabilizacja choroby; PD – progresja choroby

W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 odpowiedź na leczenie w grupie EWE w IV linii leczenia uzyskano u:

- Odpowiedź całkowita (CR): 0/68 (0%) pacjentów,
- Odpowiedź częściowa (PR): 2/68 (3%) pacjentów,
- Stabilizacja choroby (StD): 27/68 (40%) pacjentów,
- Progresja choroby (PD): 39/68 (57%) pacjentów.

7. Bezpieczeństwo stosowania

Zgony

W publikacji Choueiri 2016 wskazano, że w grupie EWE odnotowano 2 zgony (przyczyną było zakażenie *Aspergillus* oraz zachyłkowe zapalenie płuc), a w grupie KAB 1 zgon związany z leczeniem (nie podano przyczyny).

Przy interpretacji wyników należy zwrócić uwagę na czas ekspozycji pacjentów na leki – czas ekspozycji na ewerolimus był krótszy niż czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib o 3,9 mies.

W badaniu wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki ewerolimusu w związku z działaniami niepożądanymi u 24% pacjentów. Zmniejszenie dawki kabozantynibu nastąpiło u 60% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane

Dostępne wyniki wskazują na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (o dowolnym stopniu nasilenia) w obu ramionach: EWE vs KAB 91,9% vs 92,1%.

W grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego. Jednocześnie w grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparć, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ewerolimus należały: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%), natomiast w grupie pacjentów stosujących kabozantynib: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%). Zdarzenia niepożądane raportowane u przynajmniej 10% pacjentów zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 17. Zdarzenia niepożądane o dowolnym stopniu nasilenia – badanie METEOR

Zdarzenie niepożądane (wszystkie stopnie)	Ewerolimus (N= 322)	Kabozantynib (N= 331)	RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)			
Jakiegokolwiek zdarzenie	296 (92)	305 (92)	1 (0,95; 1,04) p=0,917	-
Zmęczenie	154 (48)	195 (59)	0,81 (0,7; 0,94) p=0,005	10 (6; 29)
Anemia	126 (39)	61 (18)	2,12 (1,63; 2,77) p<0,001	5 (4; 8)
Zmniejszenie apetytu	114 (35)	156 (47)	0,75 (0,62; 0,91) p=0,003	9 (6; 24)
Kaszel	110 (34)	68 (21)	1,66 (1,28; 2,16) p<0,001	8 (5; 15)
Duszności	96 (30)	66 (20)	1,5 (1,14; 1,97) p=0,004	11 (7; 31)
Wysypka	94 (29)	54 (16)	1,79 (1,33; 2,41) p<0,001	8 (6; 16)
Nudności	93 (29)	173 (52)	0,55 (0,45; 0,67) p<0,001	5(4; 7)
Biegunka	92 (29)	249 (75)	0,38 (0,32; 0,46) p<0,001	3 (2; 3)
Zapalenie jamy ustnej	78 (24)	73 (22)	1,1 (0,83; 1,45) p=0,511	-
Obrzęk obwodowy	76 (24)	39 (12)	2 (1,41; 2,85) p<0,001	9 (6; 17)
Zapalenie błon śluzowych	75 (23)	65 (20)	1,19 (0,88; 1,59) p=0,256	-
Zaparcia	65 (20)	90 (27)	0,74 (0,56; 0,98) p=0,037	15 (8; 197)

Zdarzenie niepożądane (wszystkie stopnie)	Ewerolimus (N= 322)	Kabozantynib (N= 331)	RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)			
Wymioty	47 (15)	113 (34)	0,43 (0,32; 0,58) p<0,001	6 (4; 8)
Zmniejszenie masy ciała	42 (13)	114 (34)	0,38 (0,28; 0,52) p<0,001	5 (4; 7)

W grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia anemii w 3.-4. stopniu nasilenia. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, a także nadciśnienia i biegunki w 3.-4. stopniu nasilenia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EWE niż w grupie KAB.

Najczęściej występującymi zdarzeniami 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących EWE były: anemia (17%) i zmęczenie (8%). W grupie KAB najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (15%) i biegunkę (11%). Poniższa tabela przedstawia zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia obserwowane u przynajmniej 2% pacjentów leczonych ewerolimusem.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane 3.-4. stopnia – badanie METEOR

Zdarzenie niepożądane 3.-4. stopnia	Ewerolimus (N= 322)	Kabozantynib (N= 331)	RR (95% CI) p	NNT/NNH (95% CI)
	n (%)			
Jakiegokolwiek zdarzenie	193 (60)	235 (71)	0,84 (0,75; 0,95) p=0,003	10 (6; 27)
Anemia	53 (17)	19 (6)	2,87 (1,74; 4,73) p<0,001	10 (7; 17)
Zmęczenie	24 (8)	36 (11)	0,69 (0,42; 1,12) p=0,133	-
Duszności	14 (4)	10 (3)	1,44 (0,65; 3,19) p=0,371	-
Nadciśnienie	12 (4)	49 (15)	0,25 (0,14; 0,46) p<0,001	10 (7; 15)
Zapalenie błon śluzowych	11 (3)	5 (2)	2,26 (0,79; 6,44) p=0,126	-
Biegunka	7 (2)	43 (13)	0,17 (0,08; 0,37) p<0,001	10 (7; 15)
Zapalenie jamy ustnej	7 (2)	8 (2)	0,9 (0,33; 2,45) p=0,836	-

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie ChPL Afinitor

Do działań niepożądanych ewerolimusu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Do działań niepożądanych stopnia 3-4 (częstość występowania od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) i cukrzyca (nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg. CTCAE, wersja 3.0 i 4.03).

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania na podstawie ChPL Afinitor

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor często zgłaszano przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc). Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym

sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Zakażenia

U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza lub pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze. U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez zaburzeń).

Owrzodzenie jamy ustnej

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, nadtlenki, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego.

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia wykonać następujące badania laboratoryjne:

- stężenie azotu mocznikowego we krwi, stężenie białka w moczu i kreatyniny w surowicy,
- stężenie glukozy we krwi,
- stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi,
- morfologię krwi.

Ponadto szczególne środki ostrożności należy zachować w przypadkach:

- u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami,
- u pacjentów z czynnikami prognostycznymi w nowotworach neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc,
- równoczesnego stosowania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP),
- u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby,
- równoczesnego podawania żywych szczepionek,
- u pacjentów z dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy,
- u pacjentów w okresie okołoperacyjnym z uwagi na komplikacje związane z gojeniem się ran.

WHO

Analitycy Agencji przeszukali bazę VigiAccess. Przy pomocy wyszukiwarki odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Afinitor. Najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13 228 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zgon (2 815 przypadków), zmęczenie (2 336 przypadków) i gorączka (1 497 przypadków);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9 795 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zapalenie jamy ustnej (3 120 przypadków), biegunkę (2 263 przypadków) i nudności (1 522 przypadków);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 636 przypadków), w tym najczęściej raportowano: duszność, kaszel, śródmiąższową chorobę płuc (kolejno: 1 968, 1 538, 1 466 przypadków).

Baza ADRR

Analitycy Agencji przeszukali bazę ADRR. Odnaleziono zestawienie liczby działań niepożądanych dla leku Afinitor (ewerolimus). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 233 przypadków);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3 437 przypadków);
- nowotwory złośliwe i nieokreślone (3 184 przypadków).

URPL

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Afinitor na stronach URPL.

EMA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Afinitor na stronach EMA.

FDA

Nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Afinitor na stronach FDA.

7.1.1. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa technologii alternatywnych

Zgodnie załącznikiem do zlecenia oraz zgodnie z ustawową definicją RDTL, u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie dostępne w Polsce terapie refundowane w ocenianym wskazaniu. Komparatorami dla terapii ewerolimusem w III linii leczenia są: leczenie kabozatynibem lub aksytynibem a także BSC w IV linii leczenia. Leczenie niwolumabem, pomimo możliwości wykorzystania w III linii, nie zostało uznane za komparator, ponieważ pacjent, którego dotyczy niniejszy raport stosował niwolumab już jako leczenie II rzutu.

Wyniki dla kabozatynibu przedstawiono w rozdziałach powyżej. Poniżej przedstawiono wyniki dla drugiego z komparatorów, tj. dla aksytynibu.

7.1.1.1. Aksytynib

Nie odnaleziono badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w trzeciej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki. Odnaleziono badanie AXIS, które dotyczyło stosowania aksytynibu w drugiej linii leczenia oraz publikację Stukalin 2018 opisującą stosowanie aksytynibu jako czwartej linii.

Badanie AXIS dotyczyło porównania bezpośredniego aksytynibu i sorafenibu w leczeniu drugiego rzutu przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Wyniki opublikowane w pracy Motzer 2013 wykazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) dla aksytynibu wyniosła 20,1 mies. (95%CI:16,7–23,4), a mediana czasu do progresji choroby (PFS) osiągnęła 8,3 mies. (95%CI: 6,7–9,2). Ocena jakości życia pacjentów stosujących aksytynib w badaniu AXIS przy pomocy kwestionariuszy FSKI-15, FSKI-DRS i EQ-5D wykazała brak istotnych klinicznie zmian w trakcie leczenia oraz istotne klinicznie pogorszenie jakości życia obserwowane w chwili zakończenia leczenia, spowodowane w większości przypadków progresją choroby.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu AXIS u leczonych aksytynibem były: nadciśnienie tętnicze (17%), biegunka (11%) i zmęczenie (10%) (Motzer 2013).

Należy pamiętać, że badanie AXIS dotyczyło pacjentów w II linii leczenia, a więc z lepszym rokowaniem niż populacja oceniana.

8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna dla wszystkich wskazań rejestracyjnych leku Afinitor, w tym w leczeniu nerkowokomórkowego raka nerki po niepowodzeniu leczenia anty-VEGF. W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie najważniejszych argumentów z decyzji EMA.

W opinii prof. Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej korzyści zdrowotne ze stosowania ocenianej technologii w ocenianym wskazaniu są nieznacznie większe wobec ryzyka.

Tabela 19. Ocena relacji korzyści do ryzyka terapii lekiem Afinitor w ocenianym wskazaniu przeprowadzona przez EMA (źródło: EPAR – Assessment report Afinitor 2009)

Korzyści	Ryzyko	Relacja korzyści do ryzyka stosowania
<p>Wyniki badania C2240 dla pierwszorzędnego punktu końcowego PFS uznano za statystycznie istotne: mediana PFS dla ewerolimusu wyniosła 4,90 miesiąca w porównaniu z 1,87 miesiąca dla placebo. Ponadto większość pacjentów z grupy placebo przeszła na ewerolimus w ramach otwartej próby. Mediana PFS tych pacjentów wyniosła 5,09 miesięcy na podstawie oceny odpowiedzi badacza.</p> <p>Jednocześnie stwierdzono, że wzrost PFS może nie być istotny klinicznie, ponieważ nie towarzyszy mu dodatkowa korzyść w zakresie danych OS, ORR, QoL.</p> <p>Biorąc pod uwagę opinie Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii i odpowiedzi wnioskodawcy na obawy wyrażone podczas procedury, CHMP uznało, że 3-miesięczna różnica w PFS jest istotna klinicznie dla tego wskazania. CHMP uznało również, że profil toksyczności ewerolimusu jest łagodny do umiarkowanego oraz że skuteczność wykazana w przypadku ewerolimusu przeważa nad wszelkimi obawami dotyczącymi bezpieczeństwa w docelowej populacji pacjentów.</p>	<p>CHMP zauważył, że ściśle monitorowanie zgłoszeń zdarzeń niepożądanych dotyczących toksyczności nerek, niewydolności serca, ciężkich zakażeń, zaostrzenia chorób podstawowych (np. zapalenie mięśnia sercowego), niezakaźnego zapalenia płuc i brakujących danych należy szczególnie omówić w przyszłych raportach PSUR. Ponadto należy zwrócić szczególną uwagę na przyszłe raporty PSUR dotyczące stosowania niezgodnego z przeznaczeniem i stosowania niezgodnego z przeznaczeniem u dzieci. Wnioskodawca zobowiązał się do omówienia tych kwestii w przyszłych raportach PSUR.</p>	<p>Biorąc pod uwagę dane dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania ewerolimusu u pacjentów z zaawansowanym, nerkowokomórkowym rakiem nerki, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia ukierunkowanego na VEGF jest korzystny.</p>

Skróty: PFS – czas przeżycia wolny od progresji, EMA – Europejska Agencja Leków, OS – przeżycie całkowite, ORR – obiektywna odpowiedź na leczenie, QoL – jakość życia, CHMP - Committee for Medicinal Products for Human Use, PSUR – okresowe raporty o bezpieczeństwie (ang. periodic safety update report)

Źródło: EPAR – Assessment report Afinitor 2009

9. Konkurencyjność cenowa

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych jako komparatory dla wnioskowanego everolimusu w III linii uznano kabozatynib i aksytynib oraz BSC w kolejnej linii. Poniżej przedstawiono porównanie kosztu miesięcznej terapii everolimusem oraz kabozatynibem i aksytynibem.

W obliczeniach uwzględniono cenę everolimusu na podstawie zlecenia MZ, ponieważ jest ona [REDAKT] niż cena everolimusu wynikająca z DGL. Ceny kabozatynibu i aksytynibu (ważone udziałami) przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019. Lek Cabometyx znajduje się na liście leków refundowanych od maja 2018 roku, a zatem nie jest pewne, czy jego cena obliczona na podstawie DGL odzwierciedla prawdziwy RSS.

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL. Everolimus, kabozatynib i aksytynib podawane są doustnie, w związku z czym w obliczeniach pominięto koszt podania leku jako koszt nieróżniący.

Z przedstawionych w poniższej tabeli danych wynika, że miesięczny koszt leczenia pacjenta lekiem Afinitor jest niższy o około [REDAKT] zł od kosztu leczenia kabozatynibem i o około [REDAKT] niższy od kosztu leczenia aksytynibem.

Tabela 20. Porównanie kosztu leczenia 1 pacjenta lekiem Afinitor (everolimus) i komparatorami: lekami Cabometyx (kabozatynib) i Inlyta (aksytynib)

Dane kosztowe	Afinitor (everolimus)	Cabometyx (kabozatynib)	Inlyta (aksytynib)
Koszt 30-dniowej terapii brutto	[REDAKT]	17 499,05	10 835,36
Koszt 90-dniowej terapii brutto	[REDAKT]	52 497,15	32 506,07
Koszt rocznej terapii brutto (365 dni)	[REDAKT]	212 905,11	131 830,18

Warto zwrócić uwagę, że cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDAKT] od ceny leku Afinitor wynikającej z komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019. Jednocześnie cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDAKT] od cen leków generycznych zawierających everolimus – Everolimusu Accord i Everolimusu Stada, które od 1 maja 2018 roku są refundowane w leczeniu raka nerki. W tabeli poniżej przedstawiono porównanie cen leków zawierających everolimus 10 mg na podstawie Obwieszczenia MZ.

Miesięczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Everolimus Stada wynosi 5 148,00 zł przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia MZ i dawkowania wg ChPL.

Tabela 21. Ceny leków zawierających everolimus refundowany w ramach programu lekowego B.10 na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 28 czerwca 2019

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	14 880,88	15 624,92	8 505,00
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	8 100,00	8 505,00	8 505,00
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	4 903,20	5 148,36	5 148,36

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, WLF – wysokość limitu finansowania

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wymagających leczenia III linią może wynosić około 500 osób. Wpływ na wydatki płatnika publicznego oszacowano przy założeniu, że wszyscy pacjenci będą stosować daną technologię. Należy mieć na uwadze, że oszacowanie to ma charakter maksymalny.

Koszty leku oszacowane w rozdziale 9 „Konkurencyjność cenowa”, na podstawie zlecenia MZ (dla ewerolimusu) i komunikatu DGL (dla kabozatynibu i niwolumabu). Uwzględniono również koszt podania leków. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące (90 dni), koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ zł i będzie o około ██████████ od kosztu terapii kabozatynibem i o około ██████████ od terapii aksytynibem.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ zł i będzie o około ██████████ od kosztu terapii kabozatynibem i o ██████████ od terapii aksytynibem.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 22. Wpływ na wydatki płatnika publicznego

	Koszt dla populacji docelowej [mln zł]		
	Afinitor (ewerolimus)	Cabometyx (kabozatynib)	Inlyta (aksytynib)
90 dni	████████	26,25	16,25
365 dni	████████	106,45	65,92

11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Na potrzeby niniejszego opracowania wykorzystano aktualizację rekomendacji klinicznych przeprowadzoną w opracowaniu nr: OT.422.50.2019 (Raport dotyczący wskazania rak nerki (ICD-10: C64) w III linii leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych).

Jednocześnie w dniu 1.08.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne na stronach organizacji i towarzystw naukowych:

- European Association of Urology, <https://uroweb.org/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Onkologicznego (PTO), <https://pto.med.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Urologicznego (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>

Do opracowania włączono rekomendacje dotyczące leczenia raka nerki w stadium zaawansowanym. Odnaleziono 6 wytycznych praktyki klinicznej: wytyczne europejskie ESMO 2019 (*ang. European Society for Medical Oncology*) i EAU 2018 (*ang. European Association of Urology*), wytyczne amerykańskie NCCN 2019 (*ang. National Comprehensive Cancer Network*), wytyczne hiszpańskie SEOM 2017 (*ang. Spanish Society for Medical Oncology*) oraz wytyczne polskie PTOK 2013 (Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej) i PTU 2019 (Polskiego Towarzystwa Urologicznego).

Wszystkie wytyczne wymieniają ewerolimus jako opcję leczenia raka nerki. Polskie wytyczne PTOK 2013 rekomendują zastosowanie ewerolimusu po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (w II lub III linii leczenia). W rekomendacji ESMO 2019 wskazano, iż u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, w pierwszej kolejności rekomendowane jest zastosowanie kabozatynibu, a w dalszej aksetynibu i ewerolimusu (najniższa siła rekomendacji spośród ww. trzech leków). W innych europejskich wytycznych EAU 2018 wskazano, iż ewerolimus (obok aksetynibu i terapii skojarzonej ewerolimusem z lenwatynibem) może być zastosowany u pacjentów, dla których terapia niwolumabem lub kabozatynibem nie jest bezpieczna, tolerowana lub dostępna.

W rekomendacjach NCCN 2019 ewerolimus w monoterapii i ewerolimus w skojarzeniu z lenwatynibem są rekomendowane do stosowania u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, u pacjentów z progresją choroby po I linii leczenia, lub po nawrocie choroby. Jednakże nie stanowią one terapii preferowanych. W wytycznych SEOM 2017 wskazano skojarzenie lenwatynibu i ewerolimusu jako ważną terapię alternatywną dla pacjentów z analizowanym wskazaniem. Jednocześnie wskazano, iż ewerolimus może stanowić akceptowalną opcję leczenia dla pacjentów, po terapii lekami antyangiogennymi, pomimo iż nie został przebadany w tym zakresie w randomizowanych badaniach klinicznych.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki kliniczne

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
Rekomendacje polskie	
PTU 2019 (Polska)	Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU 2018
	<p>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</p> <p>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.</p> <p>Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</p> <p>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopan b, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus).</p> <p>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd wytycznych</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p>Wytyczne dotyczące terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK) II lub III linia leczenia raka jasnokomórkowego po niepowodzeniu immunoterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Po niepowodzeniu immunoterapii cytokinami obecnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC, wykorzystuje się sorafenib, pazopanib oraz aksytynib. • Po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych: <ul style="list-style-type: none"> ○ ewerolimus – 10 mg p.o. raz na dobę; w badaniu III fazy po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, ewerolimus znamienne wydłużył czas przeżycia wolnego od progresji (zmniejszenie ryzyka względnego o 67%) w porównaniu z placebo, jednak nie odnotowano istotnego wpływu na czas przeżycia całkowitego; ○ aksytynib. <p>Sekwencyjne stosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych innych niż aksytynib (np. sorafen b po wcześniejszym leczeniu sunitynibem) nie jest elementem standardowej praktyki klinicznej.</p> <p>Postępowanie w przypadku nawrotów</p> <p>U chorych z nawrotem miejscowym, który występuje rzadko (ok.3%), najefektywniejszą metodą leczenia jest zabieg operacyjny. U chorych, których nie można poddać operacji, podejmuje się próbę zastosowania paliatywnego leczenia systemowego.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: nie wskazano</p> <p>Siła dowodów: nie wskazano</p>
Rekomendacje zagraniczne	
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczą leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki (ang. renal cell carcinoma) Zalecenia dotyczące III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)</p> <p>Po niepowodzeniu II linii leczenia, tam gdzie jest to możliwe rekomendowane jest uczestnictwo pacjenta w badaniu klinicznym. Bazując na wynikach ostatnich badań, można wskazać następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ u pacjentów leczonych dotychczas dwoma inhibitorami kinazy tyrozynowej, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Jeśli żadna z powyższych opcji nie jest dostępna, akceptowalną opcją jest podanie ewerolimusu (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, rekomendowane jest zastosowanie kabozatynbu, jeśli jest on dostępny (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: B). W przypadku braku kabozatynbu można zastosować aksytynib (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B) lub ewerolimus (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz kabozatynbem, rekomendowane jest zastosowanie niwolumabu (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). Również w tym przypadku akceptowalne jest rozpoczęcie terapii ewerolimusem lub aksytynibem (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C) ○ sorafen b wykazał aktywność w przypadku pacjentów leczonych uprzednio lekiem wpływającym na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego oraz selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. Dodatkowo w takiej sytuacji klinicznej możliwe jest zastosowanie niwolumabu lub kabozatynibu. Ostatecznie można zastanowić się nad podaniem innego inhibitora kinazy tyrozynowej lub próbą ponownego leczenia inhibitorem kinazy tyrozynowej, który był już wcześniej zastosowany u danego pacjenta (poziom dowodów: V; stopień rekomendacji: C). <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Siła dowodów: Poziom dowodów: I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności; II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem popełnienia błędu lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopień rekomendacji: A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne; D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane; E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</p>

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
<p>NCCN 2019 (Ameryka)</p>	<p>Wytyczne dotyczące zaleceń w leczeniu raka nerki</p> <p>U pacjentów z dominującą komponentą jasnokomórkowego raka nerki w IV stadium zaawansowania w przypadku progresji choroby po I linii leczenia lub u pacjentów po nawrocie choroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapia preferowana: <ul style="list-style-type: none"> ○ kabozantynib (kategoria 1, preferowany), ○ niwolumab (kategoria 1, preferowany), ○ ipililumab + niwolumab (kategoria 2A), • inne technologie rekomendowane: <ul style="list-style-type: none"> ○ aksytynib (kategoria 1), ○ lenwatyn b + ewerolimus (kategoria 1), ○ aksytynib + pembrolizumab (kategoria 2A), ○ ewerolimus (kategoria 2A), ○ pazopanib (kategoria 2A), ○ sunityn b (kategoria 2A), ○ aksytynib + awelumab (kategoria 3), • użyteczne w szczególnych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ bewacyzumab lub leki biopodobne (kategoria 2B), ○ sorafenib (kategoria 2B), ○ wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), ○ temsyrolimus (kategoria 2B). <p>Źródło finansowania: nie wskazano</p> <p>Metodyka: przegląd literatury</p> <p>Siła dowodów: Kategoria 1 – rekomendacja opiera się na dowodach wysokiej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2A – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (jednolity konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 2B – rekomendacja opiera się na dowodach niższej jakości (konsensus NCCN co do tego, że stosowanie danej interwencji jest właściwe); Kategoria 3 – rekomendacja opiera się na dowodach jakiegokolwiek jakości (duży spór NCCN o to, czy zastosowanie danej interwencji jest właściwe).</p>
<p>EAU 2018 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p><u>II i kolejne linie leczenia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jako II. linię leczenia u pacjentów opornych na terapię niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem, należy zastosować (VEGF-TKIs) (siła rekomendacji: słaba, poziom dowodów: 1b); • U pacjentów z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki po I. lub II. linii leczenia należy zastosować kabozatyn b (siła rekomendacji: silna, poziom dowodów: 1b); • U pacjentom z jasnokomórkowym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii antyangiogennej, u których zastosowanie niwolumabu lub kabozatyn bu nie jest bezpiecznie, tolerowane lub dostępne należy zastosować aksytyn b (poziom dowodów: 1b), ewerolimus (poziom dowodów: 1b) lub lenwatynib + ewerolimus (poziom dowodów: 2a) (siła rekomendacji: silna). <p>Źródło finansowania: European Association of Urology (autorzy biorący udział w przygotowaniu wytycznych zgłosili potencjalne konflikty interesów).</p> <p>Metodyka: przegląd literatury.</p> <p>Poziom dowodów:</p> <p>1a – metaanaliza randomizowanych badań; 1b – przynajmniej jedno randomizowane badanie; 2a – poprawnie zaprojektowane badanie kliniczne bez randomizacji; 2b – przynajmniej jedno poprawnie zaprojektowane quasi-eksperymentalne badanie innego typu; 3 – poprawnie zaprojektowane badania nieeksperymentalne, takie jak badanie porównawcze, badanie korelacji, opis przypadku; 4 – raporty lub opinie komitetów eksperckich lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>Siła każdego zalecenia zależy od równowagi pomiędzy pożądanymi i niepożądanymi konsekwencjami związanymi ze stosowaniem alternatywnych strategii leczenia, jakości dowodów i charakterystyki oraz zmienności grup pacjentów, a także ich preferencji.</p>
<p>SEOM 2017 (Hiszpania)</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>Wytyczne wskazują, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeprowadzenie radykalnej nefrektomii jest rekomendowane w stadium zaawansowania raka nerki T2-4 (poziom dowodów: III; stopień rekomendacji: A), • w przypadku pacjentów z grupy wysokiego ryzyka należy rozważyć terapię uzupełniającą sunitynbem prowadzoną przez ponad rok od przeprowadzenia nefrektomii. Niemniej jednak, w

Organizacja, rok	Zalecane postępowanie terapeutyczne
	<p>dalszym ciągu nie ma wystarczających dowodów, aby postępowanie takie było zalecane jako postępowanie rutynowe (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: C).</p> <p>Wytyczne odnoszą się m.in. do leczenia pacjentów z rakiem nerki w II oraz kolejnych liniach leczenia. W rekomendacji zamieszczono następujące zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niwolumab oraz kabozantynib są rekomendowane do leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, wcześniej leczonych lekami wpływającymi na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A). Decyzja na temat tego, który z tych leków powinien być zastosowany, powinna być podjęta w oparciu o oczekiwaną toksyczność oraz istniejące przeciwwskazania do stosowania każdego z nich, ze względu na brak danych z randomizowanych badań klinicznych (poziom dowodów: IV; stopień rekomendacji: D); terapia skojarzona lenwatynib + ewerolimus jest kolejną ważną alternatywą dla pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B); aktytynib i ewerolimus nie wykazały wydłużenia OS u pacjentów OS u pacjentów terapii lekami antyangiogennymi nie powinny być stosowane przed wdrożeniem takiego leczenia. Niemniej mogą one stanowić akceptowalne opcje leczenia po zastosowaniu leków antyangiogennych, pomimo iż nie zostały przebadane w tym zakresie w randomizowanych badaniach klinicznych (poziom dowodów: II; stopień rekomendacji: B). <p>Źródło finansowania: nie wskazano (autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p> <p>Metodyka: przegląd literatury i opinie ekspertów</p> <p>Siła dowodów: <u>Poziom dowodów:</u> I – dowody pochodzą z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego, o dobrej jakości metodologicznej lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań klinicznych bez heterogeniczności; II – małe randomizowane badania lub większe badania randomizowane z podejrzeniem popełnienia błędu lub metaanaliza takich badań lub metaanaliza badań o dużej heterogeniczności; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopień rekomendacji: A – silne dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania wraz ze znacznymi korzyściami klinicznymi – postępowanie silnie rekomendowane; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności i bezpieczeństwie ocenianego postępowania, nie mniej jednak, z ograniczoną korzyścią kliniczną – postępowanie generalnie rekomendowane; C – niewystarczające dowody do określenia skuteczności i bezpieczeństwa ocenianego postępowania lub też dowody wskazują na korzyści nieprzewyższające ryzyka lub negatywnych skutków stosowania ocenianego postępowania – postępowanie opcjonalne; D – umiarkowane dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub umiarkowane dowody świadczące o efektach odwrotnych do oczekiwanych – generalnie postępowanie takie nie jest rekomendowane; E – silne dowody zaprzeczające skuteczności i bezpieczeństwu ocenianego postępowania lub silne dowody świadczące o efektach zdrowotnych odwrotnych do oczekiwanych – postępowanie takie nigdy nie będzie rekomendowane.</p>

Skróty: PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; EAU – European Association of Urology; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; NCCN – National Comprehensive Cancer Network; ESMO – European Society for Medical Oncology; SEOM – Sociedad Española de Oncología Médica; RCC, RNK – rak nerkowokomórkowy; ccRCC – rak nerkowokomórkowy typu jasnokomórkowego; VEGF – śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu; TKI – inhibitor kinazy tyrozynowej; RCT – randomizowane badanie kliniczne; mTOR – szlak kinazy białkowej (*mammalian target of rapamycin*); IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium.

W tabeli poniżej przedstawiono opinię eksperta klinicznego odnoszącą się do alternatywnych technologii medycznych stosowanych we wnioskowanym wskazaniu.

Tabela 24. Przegląd interwencji stosowanych w ocenianym wskazaniu

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Wytyczne postępowania w zaawansowanym raku jasnokomórkowym nerki wskazują, że najlepszym sposobem postępowania III linii jest leczenie w ramach prospektywnych badań klinicznych. Teoretycznie w ramach III linii leczenia może być stosowany everolimus lub aktytynib w przypadku wcześniejszego wykorzystania inhibitora wielokinazowego (sunitynib lub pazopanib) oraz kabozantynib lub niwolumab. W przypadku chorych leczonych w I linii cytokinami i w II linii inhibitorem wielokinazowym (sunitynib, pazopanib lub sorafenib) możliwe jest w III linii rozważenie zastosowania ewerolimusu lub aktytynibu lub niwolumabu lub kabozantynibu. W postępowaniu III linii należy również rozważyć stosowanie leczenia objawowego.
Najtańsze technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu	Leczenie objawowe

Ekspert	Prof. dr hab. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Wskazanie najskuteczniejszej metody zależy od schematu postępowania opisanego w punkcie nr 3. Leczenie III linii nie posiada naukowego uzasadnienia najwyższego poziomu (najczęściej wyniki retrospektywnych analiz badań prowadzonych w I lub II linii leczenia). Najbardziej – stosunkowo – racjonalnym postępowaniem jest stosowanie ewerolimusu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem wielokinazowym i niwolumabem.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce, we wnioskowanym wskazaniu	Wytyczne ESMO wskazują na możliwość rozważenia zastosowania ewerolimusu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem wielokinazowym i niwolumabem lub kabozantynem.

Uzasadnienie wyboru technologii alternatywnej

Zgodnie z dodatkowymi informacjami otrzymanymi od MZ, pacjent, którego dotyczy zlecenie leczony był w I linii sunitynibem, a następnie niwolumabem, a zatem nie jest dla niego dostępne w ramach programu lekowego refundowane leczenie III linii. Z wytycznych klinicznych wynika, że w tym przypadku w III linii należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Również ekspert kliniczny wskazał kabozantynib i aksytynib jako potencjalne leczenie w ocenianym wskazaniu. Jako technologię alternatywną dla ewerolimusu w III linii przyjęto zatem kabozantynib i aksytynib, a w IV linii BSC.

12. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Cella 2013	Cella D, Escudier B, Rini B, Chen C, Bhattacharyya H, Tarazi J, Rosbrook B, Kim S, Motzer R. Patient-reported outcomes for axitinib vs sorafenib in metastatic renal cell carcinoma: phase III (AXIS) trial. <i>Br J Cancer</i> . 2013 Apr 30;108(8):1571-8
Cella 2018	Cella D., Escudier B., et al. Quality of Life Outcomes for Cabozantin b Versus Everolimus in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: METEOR Phase III Randomized Trial, <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 2018, 36(8): 757-768.
Choueiri 2016	Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a 37andomized, open-label, phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2016 Jul;17(7):917-27.
Del Vecchio 2018	Del Vecchio SJ., Ellis RJ., Cabozantinib for the Management of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma, <i>Journal of Kidney Cancer and VHL</i> 2018; 5(4): 1–5.
Escudier 2018	Escudier B., Powles T., et al. Cabozantinib, a New Standard of Care for Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma and Bone Metastases? Subgroup Analysis of the METEOR Trial, <i>J Clin Oncol</i> 2018, 36:765-772.
Motzer 2013	Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P, et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and up-dated results from a randomized phase 3 trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2013 May;14(6):552-62.
Powles 2018	Powles T., Motzer RJ., et al. Outcomes based on prior therapy in the phase 3 METEOR trial of cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma, <i>British Journal of Cancer</i> (2018) 119:663–669.
Stukalin 2018	Stukalin I., et al. Fourth-Line Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC): Results from the International mRCC Database Consortium (IMDC), <i>Kidney Cancer</i> 2 (2018) 31–36.

Rekomendacje kliniczne

EAU 2018	https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (dostęp: 07.08.2019)
ESMO 2019	Escudier B., Porta C., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 706–720, 2019
NCCN 2019	National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology – Kidney Cancer, ver. 1.2020 – June 7, 2019
SEOM 2017	SEOM clinical guideline for treatment of kidney cancer (2017)
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – nowotwory układu moczowo-płciowego, <i>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej</i> , 2013
PTU 2019	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem, <i>Polskie Towarzystwo Urologiczne</i> , 2019

Pozostałe publikacje

OT.422.53.2019	AOTMiT. Raport Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak jasnokomórkowy nerki (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu jako III lub kolejna linia.
OT.422.50.2019	AOTMiT. Raport Opdivo (niwolumab) we wskazaniu rak nerki w ramach III linii leczenia (ICD-10: C64).
OT.4320.14.2018	AOTMiT. Opracowanie dot. zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”
OT.4351.11.2017	AWA Cabobetyx w ramach programu lekowego « Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64) »
ChPL Afinitor	Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor
ChPL Everolimus Accord	Charakterystyka produktu leczniczego Everolimus Accord
ChPL Everolimus Stada	Charakterystyka produktu leczniczego Everolimus Stada
ChPL Cabometyx	Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx
ChPL Inlyta	Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta
EPAR Afinitor	Assessment report Afinitor (everolimus). 02/09/2009. EMEA/H/C/001038 - R/0060
Szczeklik 2017	Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych, red. P. Gajewski, Kraków 2017

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search (everolimus or afinitor)	6826
2	Search ((renal cell carcinoma or kidney cancer or renal carcinoma or renal cancer)) AND (clear cell or clear type)	10 833
3	Search metastatic	1 002 437
4	Search ((metastatic) AND (((renal cell carcinoma or kidney cancer or renal carcinoma or renal cancer)) AND (clear cell or clear type))) AND ((everolimus or afinitor))	149

Tabela 26. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Embase (data wyszukiwania 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp everolimus/	25271
2	everolimus.ab,kw,ti.	14220
3	afinitor.ab,kw,ti.	119
4	1 or 2 or 3	26810
5	renal cell carcinoma.ab,kw,ti.	48193
6	kidney cancer.ab,kw,ti.	6496
7	renal carcinoma.ab,kw,ti.	5460
8	kidney neoplasm.ab,kw,ti.	314
9	renal cancer.ab,kw,ti.	7923
10	5 or 6 or 7 or 8 or 9	59697
11	clear cell.ab,kw,ti.	24040
12	clear type.ab,kw,ti.	57
13	11 or 12	24090
14	10 and 13	12400
15	4 and 14	664
16	metastatic.ab,kw,ti.	307264
17	15 and 16	504

Tabela 27. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania 01.08.2019 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	everolimus or afinitor	3695
2	renal cell carcinoma or kidney cancer or renal carcinoma or renal cancer	10688
3	clear cell or clear type	24009
4	#2 and #3	1333
	#1 and #4	142
	metastatic	24301
	#5 and #6	101

13.1. Diagram selekcji badań dotyczących terapii pembrolizumabem

