



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Afinitor (ewerolimus)
we wskazaniu:
nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64)
– II linia leczenia

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.52.2020

Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **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 2019 r., poz. 1429) 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: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ccRCC	rak jasnokomórkowy nerki (clear cell renal cell carcinoma)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ESMO	European Society for Medical Oncology
IMDC	International Metastatic RCC Database Consortium
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. 2020 poz. 944.)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
non-ccRCC	rak niejasnokomórkowy nerki (non-clear cell renal cell carcinoma)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TKI	Inhibitory kinaz tyrozynowych (tyrosine kinase inhibitors)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VEGF	śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (vascular endothelial growth factor)
VEGFR	receptor śródbłonkowo-naczyniowego czynnika wzrostu (vascular endothelial growth factor receptor)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1. Przegląd Agencji	10
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	10
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	10
3.2. Dodatkowe informacje.....	11
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	12
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	13
6. Konkurencyjność cenowa	17
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	18
8. Piśmiennictwo	19
9. Załączniki.....	21
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji	21

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.05.2020 r., znak PLD.4530.887.2020.AK (data wpływu do Agencji 18.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 szt. we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: *dotychczasowe leczenie: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab (powikłane autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, pacjent otrzymywał kabozantynib w monoterapii); ze względu na wcześniejsze leczenie farmakologiczne pacjent nie jest kandydatem do leczenia pazopanibem oraz sunitynibem, oraz aksytynibem (udokumentowane niepowodzenie leczenia sunitynibem lub pazopanibem).*

W dniu 21 maja 2020 r. pismem znak OT.422.52.2020.AKP.2 Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o wycofanie zlecenia ze względu na fakt, że wskazanie „nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia” mieści się we wskazaniu refundacyjnym dla ewerolimusu - w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64); lub o korektę zlecenia, jeśli wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowej dotyczy wskazania innego niż refundacyjne. W odpowiedzi przekazanej w dn. 5.06.2020 r. pismem znak PLD.4530.887.2020.2.AK z dnia 4.06.2020 r. Minister Zdrowia podtrzymał zlecenie. Dodatkowo przekazał Agencji następujące informacje dotyczące populacji docelowej: *Przedmiotowe zlecenie dotyczy pacjenta leczonego wcześniej początkowo trójlekowym schematem niwolumab+kabozantynib+ipilimumab (w wyniku działań niepożądanych leczenie zredukowano do monoterapii kabozantynibem). Ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Ponadto u pacjenta nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.*

W dniu 9.06.2020 r. otrzymano drogą mailową potwierdzenie z MZ, że wniosek dotyczy zastosowania ewerolimusu w monoterapii.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane dla wskazania: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, pod kątem populacji pacjentów, u których zastosowano uprzednio w pierwszej linii leczenia schemat niwolumab + kabozantynib + ipilimumab.

Problem zdrowotny

Klasyfikacja wg ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) 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.

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowy (10-15% przypadków); typ chromofobny (4-5% przypadków).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki¹ zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

¹ Zgodnie z klasyfikacją ICD-O, trzecia edycja: C64-C66, C68; rak nerki (w tym cewki moczowej i moczowodu).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowiska eksperta prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Afinitor OT.422.60.2019, skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem trójlekowym: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab. Prawdopodobnie wynika to stąd, że taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie badań klinicznych (badanie COSMIC-313, NCT03937219).

Ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących populacji określonej przez historię leczenia przedstawioną w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu we wnioskowanej populacji.

Relacji 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 dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w przypadkach, gdy postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF.

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnaleziono wytyczne kliniczne oraz fakt, że pacjent którego dotyczy wniosek RDTL, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię trójlekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można określić, aby dla ocenianej technologii lekowej istniała technologia alternatywna rozumiana jako aktywne leczenie.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii (90 tabletek, 1 tabl. dziennie) wynosi [REDAKTOWANO] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANO] niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ [REDAKTOWANO]

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

W związku z krótkim terminem na przygotowanie raportu od momentu potwierdzenia przez MZ wskazania (3 dni robocze) nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych. Z tego względu nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w akapicie powyżej.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 18.05.2020 r., znak PLD.4530.887.2020.AK (data wpływu do Agencji 18.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 szt. we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

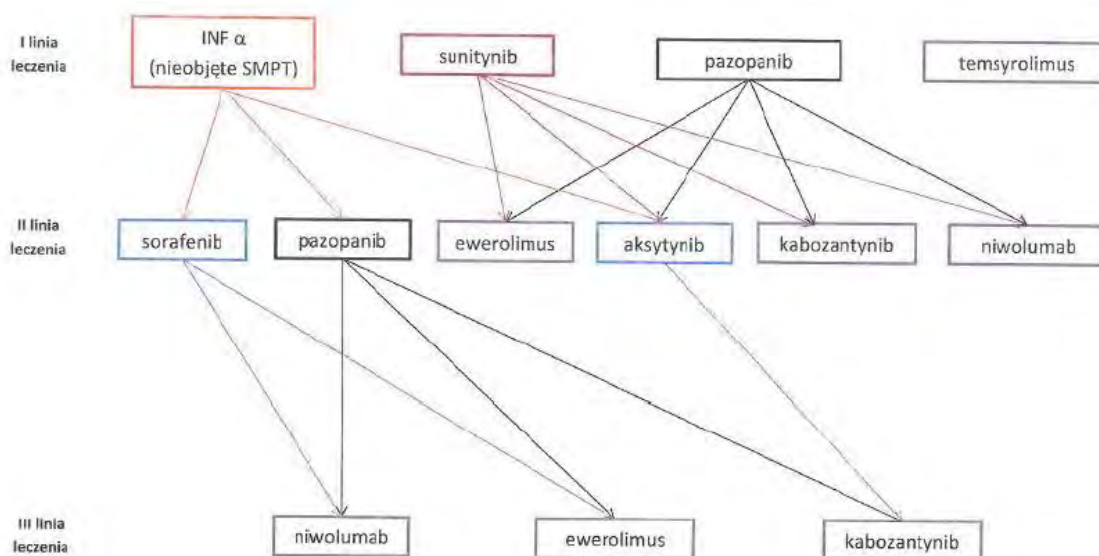
We wniosku dołączonym do zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: *dotychczasowe leczenie: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab (powikłane autoimmunologicznym zapaleniem wątroby, pacjent otrzymywał kabozantynib w monoterapii); ze względu na wcześniejsze leczenie farmakologiczne pacjent nie jest kandydatem do leczenia pazopanibem oraz sunitynibem, oraz aksytynibem (udokumentowane niepowodzenie leczenia sunitynibem lub pazopanibem).*

W dniu 21 maja 2020 r. pismem znak OT.422.52.2020.AKP.2 Agencja zwróciła się do MZ z prośbą o wycofanie zlecenia ze względu na fakt, że wskazanie „nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia” mieści się we wskazaniu refundacyjnym dla ewerolimusu - w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64); lub o korektę zlecenia, jeśli wniosek o ratunkowy dostęp do technologii lekowej dotyczy wskazania innego niż refundacyjne. W odpowiedzi przekazanej w dn. 5.06.2020 r. pismem znak PLD.4530.887.2020.2.AK z dnia 4.06.2020 r. Minister Zdrowia podtrzymał zlecenie. Dodatkowo przekazał Agencji następujące informacje dotyczące populacji docelowej: *Przedmiotowe zlecenie dotyczy pacjenta leczonego wcześniej początkowo trójlekowym schematem niwolumab+kabozantynib+ipilimumab (w wyniku działań niepożądanych leczenie zredukowano do monoterapii kabozantynibem). Ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Ponadto u pacjenta nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.*

W dniu 9.06.2020 r. otrzymano drogą mailową potwierdzenie z MZ, że wniosek dotyczy zastosowania ewerolimusu w monoterapii.

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane dla wskazania: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, pod kątem populacji pacjentów, u których zastosowano uprzednio w pierwszej linii leczenia schemat niwolumab + kabozantynib + ipilimumab.

Ścieżki sekwencyjnego stosowania leków w programie leków B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” zostały przedstawione na schemacie poniżej.



Rycina 1. Wybrane ścieżki sekwencyjnego stosowania leków w programie leków B.10 „leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” (Źródło: Opracowanie nr OT.4320.14.2018). Uwaga: schemat nie przedstawia wszystkich ścieżek terapeutycznych aktualnie dostępnych w programie lekowym.

W 2019 roku Afinitor (ewerolimus) stosowany w ramach RDTL był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: „jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)”. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne [ORP 249/2019, OPA 67/2017]. W uzasadnieniu zwrócono uwagę na wytyczne kliniczne – w pierwszej kolejności należałoby zastosować kabozantynib, a następnie ewerolimus. Należy zaznaczyć, że populacja, której dotyczy obecny wniosek, stosowała uprzednio kabozantynib.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Klasyfikacja wg ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) 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.

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowy (10-15% przypadków); typ chromofobny (4-5% przypadków).

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

[Źródło: Szczekliak 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020]

Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. 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). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, nawet w wieku 6 miesięcy.

Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

[Źródło: Szczekliak 2018, Nowotwory KRN 2017 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020]

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 (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).*

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko u < 20%.

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), średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Według badania EUROCARE-5 standaryzowane względne wskaźniki 5-letnich przeżyć wśród chorych z nowotworem nerki² zdiagnozowanym w latach 2000-2007 w Europie wyniosły 60,6% (95% CI: 60,2-61,0). Najlepsze wskaźniki odnotowano w Europie południowej i Środkowej, prawdopodobieństwo przeżycia wzrosło we wszystkich regionach Europy w badanym okresie. W Polsce standaryzowany względny wskaźnik 5-letniego przeżycia wyniósł 55,1% (95% CI: 53,1-57,2).

[Źródło: Szczeklik 2018, PTOK 2013 cyt. za: AWA OT.4331.1.2020, Marcos-Gragera 2015]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W związku z krótkim terminem na przygotowanie raportu od momentu potwierdzenia przez MZ wskazania (3 dni robocze) nie występowano z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Według stanowiska Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przedstawionego w raporcie Afinitor OT.422.60.2019³, skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Afinitor]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Afinitor (ewerolimus), tabl., 10 mg, 30 szt., EAN: 5909990711598
Wnioskowane wskazanie	Nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia (dotychczasowe leczenie: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab)
Wskazania zarejestrowane	<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. <u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. <u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym <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 anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletki dziennie
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia (90 tabletek)

² Zgodnie z klasyfikacją ICD-O, trzecia edycja: C64-C66, C68; rak nerki (w tym cewki moczowej i moczowodu).

³ Raport OT.422.60.2019 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)”.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących populacji pacjentów z nowotworem złośliwym nerki wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.06.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z nowotworem złośliwym nerki, u których zastosowano uprzednio w pierwszej linii leczenia schemat niwolumab + kabozantynib + ipilimumab	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ewerolimus stosowany w monoterapii	niezgodna z wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; badania RCT; badania jednoramienne; badania obserwacyjne; serie przypadków i opisy przypadków	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w postaci abstraktu, publ kacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. Z tego względu dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej populacji.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Komentarz Agencji:

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem trójlekowym: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab. Prawdopodobnie wynika to stąd, że taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie badań klinicznych (badanie COSMIC-313, NCT03937219)⁴.

Wnioskowane wskazanie według treści zlecenia MZ to II linia leczenia nowotworu złośliwego nerki, jednakże biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i historię leczenia pacjenta, wydaje się, że zastosowanie ewerolimusu w tym przypadku mieściłoby się pomiędzy II a III linią leczenia. Pacjent, którego dotyczy wniosek leczony był początkowo trójlekowym schematem niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, następnie leczenie zostało zredukowane do monoterapii kabozantynibem, ze względu na wystąpienie działań niepożądanych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Taka ścieżka leczenia jest nieco zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich

⁴ Study of Cabozantin b in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COSMIC-313), <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03937219>

wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej, TKI (do których należy m.in. kabozantynib), następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus. Należy jednak zwrócić uwagę, że w wytycznych ESMO 2019 zalecenia dotyczące stosowania zarówno ewerolimusu jak i innego inhibitora TKI w III linii leczenia poparte są dowodami z najniższego poziomu dowodów naukowych (V), a siła zaleceń jest słaba (C). W wytycznych ESMO 2019 brak jest odwołania do konkretnej publikacji przedstawiającej wyniki stosowania ewerolimusu w tym miejscu ścieżki terapeutycznej, a dowody naukowe z poziomu V mogą być badaniami bez grupy kontrolnej, opisami przypadków, ale także opiniami ekspertów.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu w II linii leczenia złośliwego nowotworu nerki dotyczą głównie leczenia po niepowodzeniu terapii następującymi lekami z grupy VEGFR-TKI: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem lub sorafenibem (Amzal 2017), co nie jest przedmiotem oceny ze względu na historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL. Ponadto zastosowanie ewerolimusu po sunitynibie, sorafenibie lub pazopanibie stanowi terapię refundowaną, zatem nie mieści się w zakresie ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu po terapii trójlekowej niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, a dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania ewerolimusu po terapii dwulekowej niwolumab + ipilimumab (Velasco 2019, Hamiech 2020) odnoszą się do stosowania ewerolimusu skojarzonego z lenwatynibem, a nie monoterapii ewerolimusem, której dotyczy oceniany wniosek RDTL. Wydaje się, że wyników dla terapii skojarzonej ewerolimus+lenwatynib nie można ekstrapolować na monoterapię ewerolimusem. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami VEGFR terapia skojarzona ewerolimus + lenwatynib jest skuteczniejsza pod względem OS i PFS niż monoterapia ewerolimusem (ESMO 2019), zatem u pacjentów uprzednio leczonych schematem niwolumab + ipilimumab, również mogą występować różnice między skutecznością monoterapii ewerolimusem a terapią skojarzoną.

Podsumowując, ze względu na nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących populacji określonej przez historię leczenia przedstawioną w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu we wnioskowanej populacji.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

W związku z krótkim terminem na przygotowanie raportu od momentu potwierdzenia przez MZ wskazania (3 dni robocze) nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych⁵ produktu Afinitor należą (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi i ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Odnalezione komunikaty bezpieczeństwa zawierają informacje uwzględnione w ChPL leku Afinitor, w związku z czym odstąpiono od ich przedstawienia.

⁵ Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 879 pacjentów biorących udział w jedenastu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziło pięć randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań III fazy oraz sześć otwartych badań I fazy i II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

4. 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 dla zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w przypadku, gdy postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

W związku z krótkim terminem na przygotowanie raportu od momentu potwierdzenia przez MZ wskazania (3 dni robocze) nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 03.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO), <https://pto.med.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU), <https://www.pturol.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>;
 - European Association of Urology (EAU), <https://uroweb.org/>.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- w języku polskim:
 - nowotwór złośliwy nerki / rak nerkowokomórkowy/ RNK
 - oraz
 - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus;
- w języku angielskim:
 - renal cell carcinoma / RCC
 - oraz
 - european/international/world, guideline/recommendation/management/consensus.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono cztery wytyczne: polskie PTOK 2013 oraz PTU 2019 i dwie ogólnoeuropejskie EAU 2019 (aktualizacja 2020) oraz ESMO 2019 (aktualizacja 2020).

W polskich wytycznych PTU 2019 nie wyodrębniono linii leczenia, wskazano, że u pacjentów z pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki *stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC)*. Wśród wymienionych terapii rekomendowany jest ewerolimus. Wytyczne PTOK 2013 odnoszą się wyłącznie do postępowania po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynibem, pazopanibem lub sorafenibem).

Według rekomendacji ESMO 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu⁶, w drugiej linii leczenia zalecane jest leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*) lub stosowanie lenwantynibu z ewerolimusem. W ramach III linii leczenia zalecany jest ewerolimus lub TKI. Zalecenia te są jednak oparte na dowodach niskiej jakości i wskazywane są jako postępowanie opcjonalne. Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie niwolumbem z ipilimumabem są ograniczone.

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych połączeniem niwolumabu i ipilimumabu, w drugiej linii leczenia rekomendują zastosowanie terapii celowanej VEGF-TKI. Ewerolimus, mimo braku rozstrzygających danych, został uznany za opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia bądź leczenie VEGF-TKI było nieskuteczne. Zalecenia zostały oparte na opinii eksperta. Należy zaznaczyć, że wg autorów rekomendacji skuteczność terapii u pacjentów poprzednio leczonych połączeniem niwolumabu z ipilimumabem nie jest znana, ze względu na brak badań.

W odnalezionych wytycznych ogólnoeuropejskich brak jest zaleceń odnoszących się do II i dalszych linii leczenia u pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym nerki. Według wytycznych ESMO 2019 (aktualizacja 2020) w przypadku nowotworów brodawkowatych dopuszczalne jest zastosowanie algorytmu dla raka jasnokomórkowego.

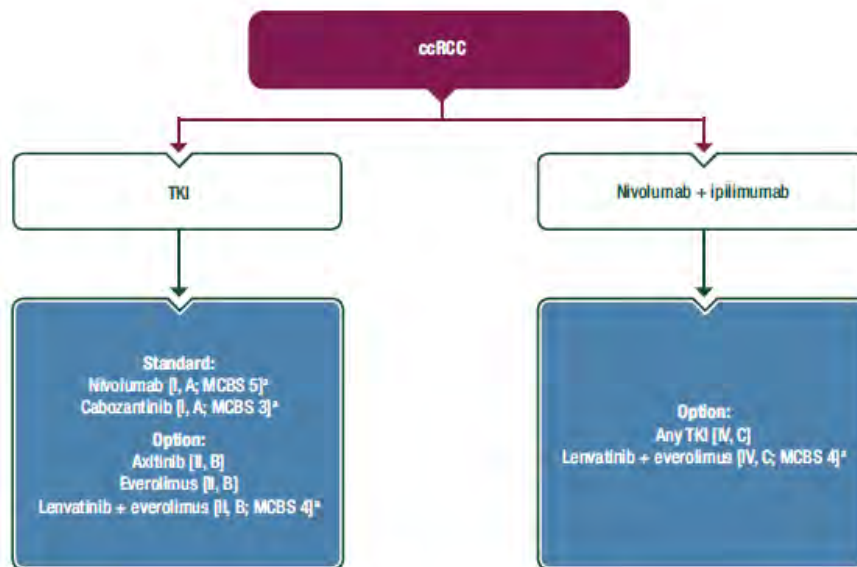
⁶ Połączenie niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia rekomendowane jest w populacji pacjentów z pośrednim oraz złym rokowanie wg skali IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*).

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK)</u> <u>Druuga lub trzecia linia leczenia. Leczenie po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Ewerolimus – 10 mg p.o. raz na dobę. Uzasadnienie: <i>W badaniu III fazy, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i/lub sorafenibem, everolimus 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 (badanie zakładało podanie leku aktywnego po progresji w trakcie przyjmowania placebo). Stosowanie leku wiązało się z działaniami niepożądanymi (do najczęstszych należały: zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, wysypka i zmęczenie), ale nie wykazano istotnych różnic pod względem parametrów jakości życia chorych.</i> • Aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie). <p>Poziom dowodów naukowych: nie wskazano Siła rekomendacji: nie wskazano</p>
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p><u>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Urologicznego dotyczące leczenia raka nerki na podstawie wytycznych EAU z 2018 r.</u> <u>Wytyczne dotyczące pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki</u> <i>Leczenie tych chorych ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Jednym z elementów postępowania terapeutycznego u chorych na zaawansowanego raka nerki może być cytoredukcyjna nefrektomia, którą można rozważyć u pacjentów w dobrym stanie ogólnym, kwalifikujących się do zabiegu operacyjnego.</i> <i>Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca między innymi ipilimumab, nivolumab interferon alfa, bevacizumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitinib, pazopanib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, tivozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, everolimus).</i> <i>Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</i></p> <p>Poziom dowodów naukowych: nie wskazano Siła rekomendacji: nie wskazano</p>
<p>EAU 2019, aktualizacja 2020 (Europa)</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</u> <u>Wytyczne dotyczące II linii leczenia przerzutowego raka jasnokomórkowego nerki (ang. <i>metastatic clear-cell renal cell carcinoma</i>)</u> Algorytm postępowania został przedstawiony poniżej.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pacjenci uprzednio otrzymujący immunoterapię (tj. ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem): <ol style="list-style-type: none"> a. terapia standardowa – leczenie jakimkolwiek VEGF-TKI nie stosowanym wcześniej [4] 2. Pacjenci uprzednio otrzymujący TKI: <ol style="list-style-type: none"> a. terapia standardowa – niwolumab [1b] lub kabozantinib [1b]; b. terapia alternatywna – aksytynib [2b]. <p>Po zastosowaniu terapii ipilimumabem z niwolumabem wpływ kolejnych terapii jest niejasny – leczenie pacjentów z chorobą oporną na niwolumab plus ipilimumab, stosowanych w pierwszej linii, nie ma zostać zbadany. W II linii leczenia zalecana jest terapia VEGF-TKI.</p> <p>Ewerolimus, mimo braku rozstrzygających danych, został uznany za opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia bądź u których immunoterapia lub leczenie VEGF-TKI było nieskuteczne [4]. Najnowsze dane pochodzące z badania II fazy wskazują na korzyści związane z zastosowaniem everolimusu w skojarzeniu z lewantynem.</p> <p><u>Wytyczne dotyczące przerzutowego raka niejasnokomórkowego nerki (ang. <i>metastatic non-clear-cell renal cell carcinoma</i>)</u> Większość opublikowanych badań odnosi się do ccRCC, zatem zalecenia oparte na dowodach zostały sformułowane jedynie dla raka jasnokomórkowego. Pacjenci z przerzutowym rakiem niejasnokomórkowym nerki w uzasadnionych przypadkach powinni zostać włączeni do badań klinicznych.</p> <p>Poziom dowodów naukowych: 1b – rekomendacje oparte na jednym randomizowanym badaniu kontrolnym III fazy; 2b – analiza w podgrupach randomizowanego badania kontrolnego III fazy; 4 – opinia eksperta.</p>

Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki
Zalecenia dotyczące II linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma)
 Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.



Rycina 2. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego.* Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko. [Źródło: ESMO 2019 s. 712]

U pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia niwolumabem [I,A] lub kabozantynibem [I,A]. W przypadku gdy żadna z terapii nie jest dostępna zalecany jest aksytynib [II, B], **everolimus [II, B]** lub lenwatinib w połączeniu z **everolimusem [II, B]**.

W randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów wykazano że połączenie lenwatinibu i everolimusu przynosi dodatkową korzyść kliniczną względem monoterapii everolimusem.

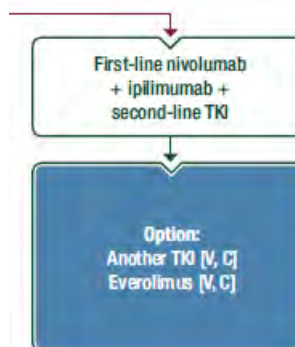
U pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem rekomendowane jest leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych [IV,C] lub stosowanie lenwatinibu z everolimusem [IV,C].

Należy zaznaczyć, że połączenie niwolumabu i ipilimumabu w I linii leczenia rekomendowane jest w populacji pacjentów z pośrednim oraz złym rokowanie wg skali IMDC.

Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie pembrolizumabem z aksytynibem lub niwolumbem z ipilimumabem są ograniczone. W przypadku tych pacjentów zalecane jest leczenie VEGF-TKI [III, B].

Zalecenia dotyczące III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC

Na rycinie poniżej przedstawiono fragment zaleceń odnoszący się do populacji pacjentów, u których zastosowano niwolumab + ipilimumab oraz TKI.



Rycina 3. III linia leczenia raka jasnokomórkowego u pacjentów uprzednio leczonych niwolumabem + ipilimumabem oraz TKI. Trzecią linię leczenia oznaczono na niebiesko. [Źródło: ESMO 2019 s. 713]

W przypadku pacjentów u których zastosowano w pierwszej linii leczenia niwolumab + ipilimumab, oraz terapię TKI w drugiej linii zalecane jest stosowanie **everolimusu [V,C]** lub inne leki z grupy TKI [V,C].

Zalecenia dotyczące II linii leczenia raka niejasnokomórkowego nerki, non-ccRCC (ang. non-clear cell renal cell carcinoma)

Brak rekomendacji dotyczących II linii leczenia, ze względu na brak odpowiednich danych. W przypadku nowotworów brodawkowatych dopuszczalne jest zastosowanie algorytmu dla ccRCC.

ESMO 2019,
 aktualizacja 2020
 (Europa)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom dowodów naukowych: 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 o dużej heterogeniczności; III –prospektywne badanie kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p> <p>Siła 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.</p>

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; EAU – European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; TKI – Inhibitory kinaz tyrozynowych (ang. *tyrosine kinase inhibitors*); IMDC – International Metastatic RCC Database Consortium; VEGF – śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. *vascular endothelial growth factor*); ccRCC – rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*); non-ccRCC – rak niejasnokomórkowy nerki (ang. *non-clear cell renal cell carcinoma*)

* Ze względu na to, że 7 lutego 2020 r. w wytycznych ESMO 2019 został zaktualizowany algorytm w I linii leczenia dla ccRCC (patrz: ESMO 2020.1 Algorytm), wg opinii analityków przedstawiona rycina dla II linii leczenia może być nieaktualna.

Wnioskowane wskazanie według treści zlecenia MZ to II linia leczenia nowotworu złośliwego nerki, jednakże biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i historię leczenia pacjenta, wydaje się, że zastosowanie ewerolimusu w tym przypadku mieściłoby się pomiędzy II a III linią leczenia. Pacjent, którego dotyczy wniosek RDTL, leczony był początkowo trójlekowym schematem niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, następnie leczenie zostało zredukowane do monoterapii kabozantynibem, ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Taka ścieżka leczenia jest nieco zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej, TKI (do których należy m.in. kabozantynib), następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus. Ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości refundacji leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10:C64)” (jednym z kryteriów włączenia jest brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki), tym samym inhibitory TKI (inne niż kabozantynib) mogłyby być rozpatrywane jako nier refundowany komparator. Biorąc jednak pod uwagę niestandardowe leczenie I linii jakiemu został poddany pacjent, nieuwzględnione przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można jednoznacznie stwierdzić, aby inhibitory TKI stanowiły technologię alternatywną w tym przypadku.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologią lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz fakt, że pacjent którego dotyczy wniosek RDTL, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię trójlekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można określić, aby dla ocenianej technologii lekowej istniała technologia alternatywna rozumiana jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywną dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz innych produktów leczniczych zawierających everolimus.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 4. Ceny i koszty produktów leczniczych zawierających everolimus

Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 cykli leczenia [PLN]	Źródła danych
Afinitor (tabl. 10 mg, 30 szt.)	██████████ ^A	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) ^A	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ
	15 624,92 ^B	46 874,76 (brutto) ^B	według obwieszczenia MZ z 18.02.2020
Everolimus Accord (tabl. 10 mg, 30 szt.)	8 505,00	25 515,00 (brutto) ^B	
Everolimus Stada (tabl. 10 mg, 30 szt.)	5 148,36	15 445,08 (brutto) ^B	
Everolimus Stada (tabl. 10 mg, 90 szt.)	15 445,08	15 445,08 (brutto) ^B	
Votubia (tabl. 10 mg, 30 szt.)	16 967,14	50 901,42 (brutto) ^B	

^A podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli leczenia (90 dni terapii) wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ niż ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ ██████████

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

W związku z krótkim terminem na przygotowanie raportu od momentu potwierdzenia przez MZ wskazania (3 dni robocze) nie występowało z prośbą o opinie do ekspertów klinicznych. Z tego względu nie jest znana liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

8. Piśmiennictwo

Rekomendacje kliniczne

EAU 2019	Ljungberg, Börje, et al. "European association of urology guidelines on renal cell carcinoma: the 2019 update." <i>European urology</i> 75.5 (2019): 799-810. https://uroweb.org/wp-content/uploads/Ljungberg-B-et-al.-Eur-Urol-2019-755799.-European-Association-of-Urology-Guidelines-on-renal-Cell-carcinoma-the-2019-update.pdf (data dostępu: 03.06.2020 r.)
EAU 2020	Ljungberg, Börje, et al. 2020 RCC Guidelines https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/ (data dostępu: 09.06.2020 r.)
ESMO 2019	ESMO Guidelines Committee. "Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." <i>Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 30.5 (2019): 706-720. https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31157-3/pdf (data dostępu: 03.06.2020 r.)
ESMO 2020.1	ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 07 February 2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations ; https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm (data dostępu: 08.06.2020 r.)
ESMO 2020.1 Algorytm	ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 07 February 2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm (data dostępu: 08.06.2020 r.)
ESMO 2020.2	ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations Published: 26 February 2020. https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2 (data dostępu: 08.06.2020 r.)
PTOK 2013	PTOK. Stelmach A. i in. Nowotwory układu moczowo-płciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r. http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-płciowego_20130301.pdf (data dostępu: 03.06.2020 r.)
PTU 2019	Nowotwór złośliwy Nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez: Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Ekspertów dla Zdrowia. Warszawa, 14 maja 2019 https://www.pturol.org.pl/Image/files/Raport-nowotwo%CC%81r-nerki%20(1).pdf (data dostępu: 03.06.2020 r.)

Pozostałe publikacje

AWA OT.4331.1.2020	AOTMIT. Wniosek o objęcie refundacją leku Fotivda (tiwozanib) w ramach programu lekowego: Leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Analiza weryfikacyjna Nr: OT.4331.1.2020. Data ukończenia: 13 marca 2020 r. (nr w BIP 6/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/006/AWA/006_AWA_OT.4331.1.2020_Fotivda_RCC_BIP.pdf (data dostępu: 29.05.2020 r.)
Choueiri 2019	Choueiri, Toni K., et al. "A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib in combination with nivolumab and ipilimumab in patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma of intermediate or poor-risk." (2020): TPS5102-TPS5102. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.TPS5102 (data dostępu: 09.06.2020 r.)
ChPL Lek Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA 25.02.2020 r.)
COSMIC-313	Study of Cabozantinib in Combination With Nivolumab and Ipilimumab in Patients With Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COSMIC-313) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03937219 (data dostępu: 09.06.2020 r.)
Hamieh 2020	Hamieh, Lana, et al. "The efficacy of lenvatinib plus everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma exhibiting primary resistance to front-line targeted therapy or immunotherapy." <i>Clinical Genitourinary Cancer</i> (2020). https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1558767320300525 (data dostępu: 09.06.2020 r.)

- Marcos-Gragera 2015 Marcos-Gragera, Rafael, et al. "Urinary tract cancer survival in Europe 1999–2007: results of the population-based study EURO CARE-5." *European Journal of Cancer* 51.15 (2015): 2217-2230. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S095980491500708X> (data dostępu: 29.05.2020 r.)
- OPA 67/2019 Opinia nr 67/2019 z dnia 14 sierpnia 2019 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. (nr w BIP 1/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/157/REK/Rdtl_67_2019_Afinitor_czarna.pdf (data dostępu: 29.05.2020 r.)
- ORP 249/2019 Opinia Rady Przejrzystości nr 249/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowe dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64). (nr w BIP 157/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/157/ORP/u_32_322_190812_o_249_afinitor_ewerolimus_rdtl_zacz.pdf (data dostępu: 29.05.2020 r.)
- Opracowanie OT.422.60.2019 AOTMIT. „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. (nr w BIP 157/2019) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/157/RPT/OT.422.60.2019_RDTL_Afinitor_nerka_8.08.2019_BIP.pdf (data dostępu: 29.05.2020 r.)
- Velasco 2019 de Velasco, Guillermo, et al. "Sequencing and combination of systemic therapy in metastatic renal cell carcinoma." *European urology oncology* (2019). https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2588931119301038?casa_token=8EOWZoL49AsAAAAA:EWnAUfh3eTPqZ3q4Kjliqn1Jqy3bs0jZuTCNWVXCGDgsaKX4udu596TZplhyAcbJuPHspat9cB6j (data dostępu: 09.06.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 8.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(((((renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR (kidney cancer[Title/Abstract])) OR (renal carcinoma[Title/Abstract])) OR (renal cancer[Title/Abstract])) AND (malignant[Title/Abstract])) AND ((everolimus[Title/Abstract]) OR (afinitor[Title/Abstract]))	17

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 8.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	renal cell carcinoma.ab,kw,ti.	102 001
2	kidney cancer.ab,kw,ti.	13 956
3	renal carcinoma.ab,kw,ti.	12 547
4	kidney neoplasm.ab,kw,ti.	557
5	renal cancer.ab,kw,ti.	16 402
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	127 932
7	malignant.ab,kw,ti.	949 216
8	6 and 7	10 379
9	everolimus.ab,kw,ti.	25 264
10	afinitor.ab,kw,ti.	207
11	exp everolimus/ 31223 Advanced	31 223
12	9 or 10 or 11	39 369
13	8 and 12	84

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 8.06.2020)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	(renal cell carcinoma):ti,ab,kw OR (kidney cancer):ti,ab,kw OR (renal carcinoma):ti,ab,kw OR (kidney neoplasm):ti,ab,kw OR (renal cancer):ti,ab,kw	10 278
2	(malignant):ti,ab,kw	24 584
3	#1 and #2	1 649
4	(everolimus):ti,ab,kw OR (afinitor):ti,ab,kw	4 019
5	#3 and #4	56