



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Afinitor (ewerolimus)
we wskazaniu:
nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64)
– II linia leczenia po leczeniu
niwolumabem i kabozantynibem

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

Nr: OT.422.67.2020

Data ukończenia: 23 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
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCC	rak nerkowokomórkowy (renal cell carcinoma)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RPA	rekomenacja 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	10
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	11
3.1. Przegląd Agencji.....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	11
3.2. Dodatkowe informacje.....	12
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	14
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	15
6. Konkurencyjność cenowa	20
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	21
8. Piśmiennictwo.....	22
9. Załączniki	24
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	24

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.06.2020 r., znak PLD.4530.849.2020.2.AK (data wpływu do Agencji 04.06.2020 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: *Zaawansowany jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy. Dotychczasowe leczenie: nefrektomia, niwolumab + kabozantynib (toksyczność niwolumabu, kontynuacja kabozantynibu w monoterapii) – progresja.*

Brak możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR (sunitynib, aksytynib, pazopanib) ze względu na wcześniejsze leczenie farmakologiczne. Brak możliwości zastosowania terapii ewerolimusem w II linii leczenia w ramach terapii finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.

W dniu 16 czerwca 2020 r. kontaktowano się z MZ drogą telefoniczną, a następnie mailową z prośbą o korektę zlecenia ze względu na fakt, że wskazanie z pisma zlecającego MZ jest identyczne ze wskazaniem, które było już przedmiotem oceny Agencji (zlecenie z dn. 18.05.2020 r., znak pisma: PLD.4530.887.2020.AK, nr w BIP 116/2020). Natomiast pacjent, którego dotyczy wniosek różni się historią leczenia od pacjenta, którego wniosek był już przedmiotem oceny Agencji. W odpowiedzi przekazanej w dn. 18.06.2020 r. pismem znak PLD.4530.849.2020.4.AK z dnia 18.06.2020 r. Minister Zdrowia doprecyzował wskazanie:

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

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane zatem dla powyższego wskazania.

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 EURO CARE-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).

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Według stanowisk Prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

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

Efektywność kliniczna i praktyczna

Podstawowym ograniczeniem analizy jest nieodnalezienie dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym: niwolumab + kabozantynib. Prawdopodobnie wynika to stąd, że taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych (badanie CheckMate 9ER, NCT03141177).

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 przypadku gdy postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Według stanowiska Konsultanta Krajowego prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego: *relacja korzyści do ryzyka dla ewerolimusu stosowanego w przedstawionej sytuacji nie jest możliwa do określenia.*

Konsultant Wojewódzki dr n. med. Wiesław Bal relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: *korzyść umiarkowana, ryzyko niewielkie.*

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię 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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10 pacjentów przez 3 cykle leczenia wyniesie: [REDAKTOWANO], zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 04.06.2020 r., znak PLD.4530.849.2020.2.AK (data wpływu do Agencji 04.06.2020 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: *Zaawansowany jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy. Dotychczasowe leczenie: nefrektomia, niwolumab + kabozantynib (toksyczność niwolumabu, kontynuacja kabozantynibu w monoterapii) – progresja.*

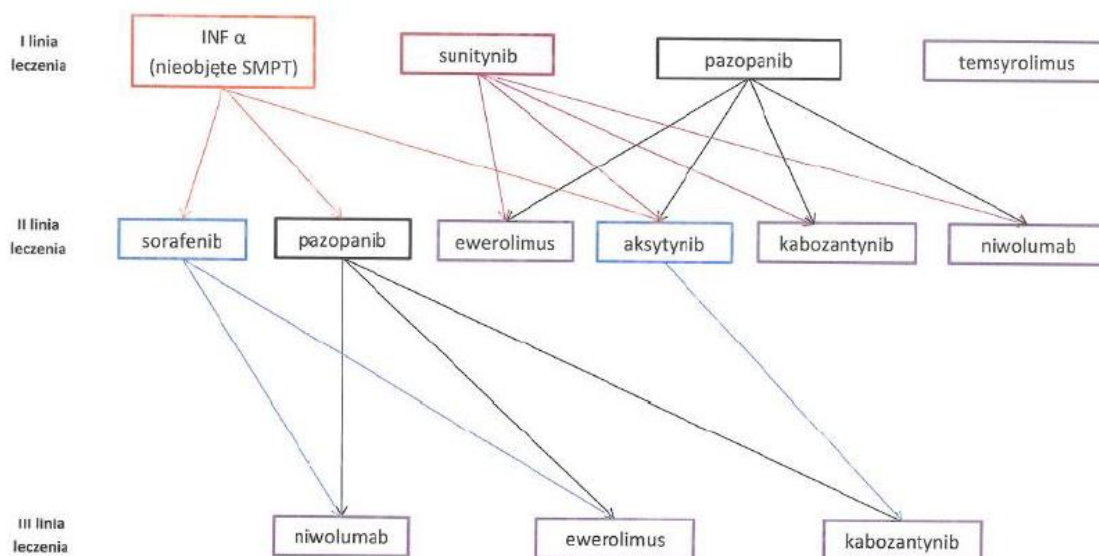
Brak możliwości zastosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR (sunitynib, aksytynib, pazopanib) ze względu na wcześniejsze leczenie farmakologiczne. Brak możliwości zastosowania terapii ewerolimusem w II linii leczenia w ramach terapii finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR.

W dniu 16 czerwca 2020 r. kontaktowano się z MZ drogą telefoniczną, a następnie mailową z prośbą o korektę zlecenia ze względu na fakt, że wskazanie z pisma zlecającego MZ jest identyczne ze wskazaniem, które było już przedmiotem oceny Agencji (zlecenie z dn. 18.05.2020 r., znak pisma: PLD.4530.887.2020.AK, nr w BIP 116/2020). Natomiast pacjent, którego dotyczy wniosek różni się historią leczenia od pacjenta, którego wniosek był już przedmiotem oceny Agencji. W odpowiedzi przekazanej w dn. 18.06.2020 r. pismem znak PLD.4530.849.2020.4.AK z dnia 18.06.2020 r. Minister Zdrowia doprecyzował wskazanie:

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

Niniejsze opracowanie zostało przygotowane zatem dla powyższego wskazania.

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 everolimus. Należy zaznaczyć, że populacja, której dotyczy obecny wniosek, stosowała uprzednio kabozantynib.

Niniejszy produkt leczniczy był również przedmiotem oceny Agencji w czerwcu 2020 r. w zbliżonym wskazaniu co analizowane „nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia” w ramach RDTL. Ocena dotyczyła pacjenta u którego w I linii leczenia zastosowano schemat trójlekowy ipilimumab + niwolumab + kabozantynib. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za zasadne [ORP 144/2020, OPA 70/2020].

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: Szczeklik 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: Szczeklik 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 EUROCARE-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 wnioszek

Według stanowisk prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej oraz dr n. med. Wiesława Bala – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej, skutkiem następstw zaawansowanego nowotworu nerki są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba i obniżenie jakości życia.

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	Dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X
Niezdolność do pracy	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X

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

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. 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 po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem
Wskazania zarejestrowane	<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 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.</p> <p><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</p> <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 anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonia naczyniowego).</p>
Wnioskowane dawkowanie	1 tabletkę dziennie
Droga podania	Doustnie
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle leczenia (90 tabletek)

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 3. 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	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"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje 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 dwulekowym: niwolumab + kabozantynib. Prawdopodobnie wynika to stąd, że taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych (badanie CheckMate 9ER, NCT03141177)³. W badaniu I fazy oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo połączenia niwolumabu z kabozantynibem wykazano aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych pacjentów z przerzutowym RCC i innymi zaawansowanymi nowotworami układu moczowo-płciowego (Nadal 2018).

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

³A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 9ER) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177>

ze względu na historię leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL. Ponadto zastosowanie everolimusu 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 everolimusu po terapii skojarzonej niwolumab + kabozantynib, a dostępne dowody naukowe dotyczące stosowania everolimusu po terapii dwulekowej niwolumab + ipilimumab (Velasco 2019, Hamiech 2020) odnoszą się do stosowania everolimusu skojarzonego z lenwatynibem, a nie monoterapii everolimusem, której dotyczy oceniany wniosek RDTL. Wydaje się, że wyników dla terapii skojarzonej everolimus+lenwatynib nie można ekstrapolować na monoterapię everolimusem. W przypadku pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami VEGFR terapia skojarzona everolimus + lenwatynib jest skuteczniejsza pod względem OS i PFS niż monoterapia everolimusem (ESMO 2019), zatem u pacjentów uprzednio leczonych schematem niwolumab + ipilimumab, również mogą występować różnice między skutecznością monoterapii everolimusem a terapii skojarzonej.

Wnioskowane wskazanie według treści wniosku załączonego do zlecenia MZ to II linia leczenia jasnokomórkowego raka nerki po uprzednim zastosowaniu w I linii skojarzenia inhibitora punktów kontrolnych – niwolumabu z inhibitorem kinazy tyrozynowej – kabozantynibem. Taki schemat terapeutyczny nie pojawia się w odnalezionych wytycznych klinicznych. Natomiast w wytycznych ESMO 2020 oraz EAU 2020 u pacjentów uprzednio leczonych pembrolizumabem w skojarzeniu z aksytynibem zalecane jest zastosowanie VEGF-TKI. Trudno jednak stwierdzić, czy wyżej przedstawione rekomendacje mogą odnosić się do pacjentów uprzednio leczonych skojarzeniem innego inhibitora punktów kontrolnych z innym inhibitorem kinazy tyrozynowej, jak ma to miejsce w przypadku populacji w ocenianym wskazaniu. Wytyczne ESMO 2019 zalecają zastosowanie everolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib).

Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego wskazuje na brak dowodów pozwalających na ocenę skuteczności II linii leczenia uprzednio leczonych skojarzeniem immunoterapii z TKI (szczegóły: rozdz. 3.2). Zatem relacja korzyści do ryzyka stosowania everolimusu we wnioskowanym wskazaniu nie jest możliwa do określenia (szczegóły: rozdz. 4).

Konsultant Wojewódzki dr n. med. Wiesław Bal w opinii wskazał na skuteczność praktyczną everolimusu w II linii leczenia, everolimus przynosi umiarkowaną korzyść przy niewielkim ryzyku. Należy jednak zaznaczyć, że opinia Konsultanta Wojewódzkiego dotyczy skuteczności everolimusu zastosowanego w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii anti-VEGF (sunitynibem, sorafenibem, bewacyzumabem, pazopanibem, tiwozanibem lub aksytynibem) a więc dla populacji o innej historii leczenia niż oceniana (szczegóły rozdz. 3.2 oraz rozdz. 4).

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 everolimusu we wnioskowanej populacji.

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Według opinii Konsultanta Krajowego prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego *wartość everolimusu w przedstawionej sytuacji nie jest możliwa do określenia (...)*:

Nie ma obecnie dowodów, które uzasadniałyby wartość jakiegokolwiek leczenia drugiej linii chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego otrzymujących skojarzenie immunoterapii (np. niwolumab) i jednego z inhibitorów wielokinazowych (np. kabozantynib) w pierwszej linii i z niepowodzeniem wymienionego postępowania (...)

Konsultant Wojewódzki dr n. med. Wiesław Bal, ankietowany przez Agencję przekazał następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej: wydłużenie czasu do progresji ok. 7-mcy (vs 2 m-ce bez leczenia).^{4,5}

Należy zaznaczyć, że opinia Konsultanta Wojewódzkiego dotyczy skuteczności everolimusu zastosowanego w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii anti-VEGF. Terapie I linii zastosowane w badaniu przywołanym przez eksperta nie odpowiadają historii leczenia pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL (pacjenci włączeni

⁴ Yang, Lin, et al. "RECORD-4 multicenter phase 2 trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma: Asian versus non-Asian population subanalysis." *BMC cancer* 18.1 (2018): 195.

⁵ Motzer, Robert J., et al. "Phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma (RECORD-4)." *Annals of Oncology* 27.3 (2016): 441-448.

do badania byli uprzednio leczeni sunitynibem, sorafenibem, bewacyzumabem, pazopanibem, tiwozanibem, aksytynibem lub cytokinami).

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych⁶ 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.

⁶ 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.

Według stanowiska Konsultanta Krajowego prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego: *relacja korzyści do ryzyka dla ewerolimusu stosowanego w przedstawionej sytuacji nie jest możliwa do określenia* (uzasadnienie zostało przedstawione w rozdz. 3.2).

Konsultant Wojewódzki dr n. med. Wiesław Bal relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: *korzyść umiarkowana, ryzyko niewielkie*.

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 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).

W wytycznych ogólnoeuropejskich nie występuje schemat dwulekowy niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem, stosowany u pacjenta, którego dotyczy wniosek RDTL. W ramach I linii leczenia u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki aktualnie jest zalecane inne połączenie inhibitora punktów kontrolnych (immunoterapia) z inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*): pembrolizumab + aksytynib. Zgodnie z aktualizacją wytycznych ESMO 2020 po niepowodzeniu leczenia terapii dwulekowej pembrolizumabem z aksytynibem zalecane jest zastosowanie terapii VEGF-TKI. Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie pembrolizumabem z aksytynibem są ograniczone.

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych połączeniem immunoterapii z TKI, w drugiej linii leczenia rekomendują zastosowanie terapii celowanej z innym 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 pembrolizumabu z aksytynibem nie jest znana, ze względu na brak badań.

Według aktualizacji z 2020 r. wytycznych ESMO 2019 oraz EAU 2019 monoterapia kabozantynibem jest zalecana jako leczenie opcjonalne w populacji pacjentów z ccRCC z pośrednim oraz złym rokowanie wg skali IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*) u których nie jest możliwe zastosowanie lub nie jest tolerowane leczenie inhibitorem punktów kontrolnych. Zalecenia zostały oparte na wynikach badania II fazy

CABOSUN (Choueiri 2017, Choueiri 2018), w którym wykazano wyższą skuteczność kabozantynibu w porównaniu do sunitynibu.

Według wytycznych ESMO 2019 u pacjentów uprzednio leczonych inhibitorem kinaz tyrozynowych, w drugiej linii leczenia zalecana jest terapia niwolumabem lub kabozantynibem. W przypadku gdy żadna z terapii nie jest dostępna zalecany jest aksytynib, everolimus lub lenwatinib w połączeniu z everolimusem. W wytycznych EAU 2020 po zastosowaniu TKI w I linii leczenia, w dalszej linii leczenia standardowym postępowaniem jest zastosowanie niwolumabu lub kabozantynibu, jako terapię alternatywną wskazano aksytynib.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2013 (Polska)	<p><u>Wytyczne dotyczące terapii systemowej raka nerkowokomórkowego (RNK)</u> <u>Druga lub trzecia linia leczenia. Leczenie po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Everolimus – 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 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>
PTU 2019 (Polska)	<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.</i> <i>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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<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. metastatic clear-cell renal cell carcinoma)</u> Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.</p> <div data-bbox="387 421 1369 1016" style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[mccRCC] --> B["leczenie standardowe: ipilimumab + niwolumab [1b] pembrolizumab + aksytynib [1b]"] A --> C["leczenie alternatywne (TKI): sunitynib [1b] pazopanib [1b] kabozantynib [2a]"] B --> D["leczenie jakimkolwiek VEGF-TKI nie stosowanym wcześniej [4]"] C --> E["leczenie standardowe: niwolumab [1b] kabozantynib [1b]"] C --> F["leczenie alternatywne: aksytynib [2b]"] </pre> </div> <p>Rycina 2. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego. Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: EAU 2020, Figure 7.1, Figure 7.2].</p> <p>Po zastosowaniu terapii pembrolizumabu z aksytynibem lub ipilimumabu z niwolumabem wpływ kolejnych terapii jest niejasny – brak randomizowanych badań klinicznych dotyczących leczenia pacjentów z chorobą oporną na immunoterapię, stosowaną w pierwszej linii, dostępne dane są ograniczone. 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 ewerolimusu w skojarzeniu z lewantynibem.</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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
ESMO 2019, aktualizacja 2020 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki</u> <u>Zalecenia dotyczące II linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. <i>clear cell renal cell carcinoma</i>)</u> Schemat postępowania został przedstawiony na rycinie poniżej.</p> <div style="text-align: center;"> <pre> graph TD A[ccRCC] --> B["leczenie rekomendowane: ipilimumab + niwolumab [I,A] pembrolizumab + aksytynib [I,A]"] A --> C["TKI: sunitynib [I,A] pazopanib [I,A] tivozanib [I,A] kabozantynib [II,B]"] B --> D["VEGF-TKI [III, B]"] C --> E["leczenie standardowe: niwolumab [I,A] kabozantynib [I,A]"] C --> F["leczenie alternatywne: akstytynib [II,B] ewerolimus [II,B] lewantynib + ewerolimus [II, B]"] </pre> </div> <p>Rycina 3. I i II linia leczenia raka jasnokomórkowego. Drugą linię leczenia oznaczono na niebiesko [Źródło: Schemat opracowano na podstawie: ESMO 2019 s. 712, ESMO 2020.1 oraz ESMO 2020.1 algorytm].*</p> <p>Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie pembrolizumabem z aksytynibem lub niwolumabem z ipilimumabem są ograniczone. W przypadku tych pacjentów zalecane jest leczenie VEGF-TKI [III, B].[^]</p> <p>U pacjentów uprzednio leczonych inhibitory kinazy tyrozynowych (TKI, ang. <i>tyrosine kinase inhibitors</i>), 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 aksytyn b [II, B], ewerolimus [II, B] lub lenwatynib w połączeniu z ewerolimusem [II, B].</p> <p>W randomizowanym badaniu klinicznym obejmującym 150 pacjentów wykazano że połączenie lenwatynibu i ewerolimusu przynosi dodatkową korzyść kliniczną względem monoterapii ewerolimusem.</p> <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.</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*).

* W przedstawionych schemacie uwzględniono aktualizacje wprowadzone w 2020 r. Ze względu na to, że 7 lutego 2020 r. w wytycznych ESMO 2019 zostały zaktualizowane rekomendacje odnoszące się I linii leczenia (patrz: ESMO 2020.1) oraz algorytm I linii leczenia dla ccRCC (patrz: ESMO 2020.1 Algorytm) wg opinii analityków przedstawiony fragment ryciny w wytycznych ESMO 2019 (s. 712) odnoszący się do II linii leczenia po zastosowaniu ipilimumabu + niwolumabu jest nieaktualny.

[^] W rekomendacjach powołano się na publikację: Auvray, Marie, et al. "Second-line targeted therapies after nivolumab-ipilimumab failure in metastatic renal cell carcinoma." *European Journal of Cancer* 108 (2019): 33-40.

Wnioskowane wskazanie według treści zlecenia MZ to II linia leczenia jasnokomórkowego raka nerki, w pierwszej linii zastosowano połączenie immunoterapii z inhibitorem kinazy tyrozynowej tj. połączenie niwolumabu z kabozantynibem, terapia ta nie występuje jednak w odnalezionych wytycznych. W wytycznych ESMO 2020 oraz EAU 2020 u pacjentów uprzednio leczonych połączeniem immunoterapii (pembrolizumab) z TKI (akstytynib) zalecane jest zastosowanie VEGF-TKI. Wydaje się jednak, że zastosowanie wyżej wymienionych rekomendacji do innej kombinacji inhibitora punktów kontrolnych z inhibitorem kinazy tyrozynowej jest dyskusyjne. Wytyczne

ESMO 2019 zalecają zastosowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib).

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.

Ekspert kliniczny, dr n. med. Wiesław Bal jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: leczenie objawowe, radioterapia. Warto jednak zauważyć, że leczenie wskazane przez eksperta klinicznego jest aktualnie finansowane ze środków publicznych w ocenianym wskazaniu.

Według stanowiska eksperta klinicznego prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego (zgodnie z uzasadnieniem przedstawionym w rozdz. 3.2): (...) *Najbardziej właściwym postępowaniem byłoby stosowanie – w wymienionej sytuacji – leczenia w ramach badań klinicznych. Teoretycznie możliwe jest rozważenie zastosowania w opisanej sytuacji ewerolimusu, co byłoby jednak postępowaniem o nieudowodnionej naukowo wartości (brak wyników badań prospektywnych).*

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 5. 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 r.
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

Oszacowania ekspertów klinicznych dotyczące liczebności populacji, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL są rozbieżne. Oszacowana przez ekspertów populacja wynosi od 5-10 chorych – z uwagi na szczególną sytuację kliniczną (Dr n. med. Wiesława Bał) do 500 chorych (prof. dr. n. med. Maciej Krzakowski). Należy jednak zwrócić uwagę, że prośba o stanowiska eksperckie została posłana przed doprecyzowaniem wskazanie przez MZ, zatem oszacowanie prof. Krzakowskiego odnosi się do znacznie szerszej populacji niż populacja pacjentów leczonych w II linii po uprzednim leczeniu niwolumabem i kabozantynibem.

Zgodnie z opinią prof. dr n. med. Macieja Krzakowskiego: *Liczba chorych z rozpoznaniem jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego, którzy otrzymują skojarzone (immunoterapia niwolumabem i kabozantynib) leczenie pierwszej linii w sytuacji uogólnienia choroby, jest bardzo trudna do określenia. Chory zapewne otrzymywał w/w leczenie w ramach badania klinicznego, ponieważ wartość łącznego stosowania niwolumabu i kabozantynibu nie została dotychczas naukowo uzasadniona w praktyce klinicznej. Wniosek nie zawiera informacji na temat kategorii rokowniczej i innych czynników o istotnym znaczeniu dla określenia populacji chorych.*

Jeżeli założyć wskazania do łącznego stosowania inhibitorów punktów kontrolnych i inhibitorów wielokinazowych (opcje zarejestrowane – pembrolizumab z aksytynibem oraz awelumab z sunitynibem) i wskazania do stosowania leczenia drugiej linii po wystąpieniu niepowodzenia immunoterapii skojarzonej z inhibitorem wielokinazowym, to liczba chorych z wskazania do zastosowania ewerolimusu mogłaby wynosić około 500 chorych rocznie (uwaga – wartość oszacowania na podstawie wskazań do leczenia pierwszej linii bez uwzględnienia informacji o dodatkowych czynnikach klinicznych).

Należy przy tym zwrócić uwagę, że tak oszacowana populacja około dwukrotnie przekracza liczbę pacjentów leczonych ewerolimusem w ramach programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki.⁷ Biorąc pod uwagę, że zlecenie dotyczy pacjentów po zastosowaniu w I linii niestandardowej terapii skojarzonej niwolumab + kabozantynib (prawdopodobnie w ramach badania klinicznego), szacunki te wydają się być znacznie zawyżone.

W związku z tym w oszacowaniach wpływu na budżet płatnika publicznego zdecydowano się przyjąć populację na poziomie 10 pacjentów rocznie - na podstawie opinii jednego z ekspertów.

Tabela 6. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej

Źródła danych	Koszt 3 cykli brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 10 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
wg obwieszczenia MZ 18.02.2020 r.	468 748

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10 pacjentów przez 3 cykle leczenia wyniesie: ██████████,zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów, czy czasu leczenia.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

⁷ Należy zaznaczyć, że zgodnie z sprawozdaniem NFZ za IV kwartał 2018 r. liczba pacjentów u których zastosowano ewerolimus w ramach programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki” w 2018 r. roku wyniosła 261 pacjentów. Natomiast zgodnie z sprawozdaniem NFZ za IV kwartał 2019 r. liczba pacjentów objętych programem B.10 i leczonych ewerolimusem w 2019 r. wyniosła 102.

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 (data dostępu: 08.06.2020 r.)
ESMO 2020.1 Algoritm	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_P TOK_tom1_07_Nowotwory_ukladu_moczowo-plciowego_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

Amzal 2017	Amzal, Billy, et al. "Cabozantinib versus everolimus, nivolumab, axitinib, sorafenib and best supportive care: a network meta-analysis of progression-free survival and overall survival in second line treatment of advanced renal cell carcinoma." <i>PloS one</i> 12.9 (2017). https://journals.plos.org/plosone/article/file?type=printable&id=10.1371/journal.pone.0184423 (data dostępu: 09.06.2020 r.)
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.)
CABOSUN Choueiri 2017	Choueiri, Toni K., et al. "Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial." <i>Journal of Clinical Oncology</i> 35.6 (2017): 591. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5455807/ (data dostępu: 19.06.2020)
CABOSUN Choueiri 2018	Choueiri, Toni K., et al. "Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update." <i>European journal of cancer</i> 94 (2018): 115-125. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804918301813 (data dostępu: 19.06.2020 r.)
ChPL Lek Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA 25.02.2020 r.)
CheckMate 9ER	A Study of Nivolumab Combined With Cabozantinib Compared to Sunitinib in Previously Untreated Advanced or Metastatic Renal Cell Carcinoma (CheckMate 9ER) https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03141177 (data dostępu: 19.06.2020 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." *Clinical Genitourinary Cancer* (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.)
- Nadal 2018 Nadal, R., et al. "Clinical efficacy of cabozantinib plus nivolumab (CaboNivo) and CaboNivo plus ipilimumab (CaboNivolpi) in patients (pts) with chemotherapy-refractory metastatic Urothelial Carcinoma (mUC) either naïve (n) or refractory (r) to checkpoints inhibitors (CPI)." *reason* 13 (2018): 2. https://www.researchgate.net/profile/Donald_Bottaro/publication/327461843_Clinical_efficiency_of_cabozantinib_plus_nivolumab_CaboNivo_and_CaboNivo_plus_ipilimumab_CaboNivolpi_in_patients_pts_with_chemotherapy-refractory_metastatic_urothelial_carcinoma_mUC_either_naive_n_or_re/links/5e18b6044585159aa4c5a6e6/Clinical-efficacy-of-cabozantinib-plus-nivolumab-CaboNivo-and-CaboNivo-plus-ipilimumab-CaboNivolpi-in-patients-pts-with-chemotherapy-refractory-metastatic-urothelial-carcinoma-mUC-either-naive-n-or-re.pdf (data dostępu: 19.06.2020 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 (everolimus) 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 (everolimus) 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.)
- ORP 144/2020 Opinia Rady Przejrzystości nr 146/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (everolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia. (nr BIP 116/2020) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2020/116/ORP/U_24_180_200615_o_144_Afinitor_ewerolimus_RDTL_zacz.pdf (data dostępu 18.06.2020 r.)
- Opracowanie OT.422.60.2019 AOTMIT. „Afinitor (everolimus) 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.)
- Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2018 r. UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. Tabela sprawozdawcza: IV.3.2 szpitalne programy lekowe jednostki rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html> (data dostępu: 19.06.2020 r.)
- Sprawozdanie NFZ za IV kwartał 2019 r. Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. Tabela sprawozdawcza: IV.3.2 szpitalne programy lekowe jednostki rozliczeniowe <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html> (data dostępu: 19.06.2020 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:EWnAUfh3eTPgZ3q4Kjliqn1Jqv3bsOjZuTCNWVXCGDgsaKX4udu596TZplhyAcBjuPHspat9cB6j (data dostępu: 09.06.2020 r.)

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 7. 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 8. 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 9. 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