



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Inlyta (aksyty nib)
we wskazaniu:
rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu
(ICD-10: C64) – IV linia leczenia

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

Nr: OT.422.82.2020

Data ukończenia: 12.08.2020 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).

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 (Pfizer Polska Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Polska Sp. z o.o.) 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).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe

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: osoba fizyczna

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
EAU	ang. European Association of Urology
ECOG	skala sprawności wg Eastern Cooperative Oncology Group
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
ESMO	ang. European Society for Medical Oncology
FDA	Food and Drug Administration
HR	ang. hazard ratio
IMDC	ang. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
IQR	rozstęp międzykwartyłowy (ang. interquartile range)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	liczba pacjentów
n	liczba zdarzeń
NCCN	ang. National Comprehensive Cancer Network
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIO	Narodowy Instytut Onkologii
Obwieszczenie MZ z dnia 18.02.2020 r.	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (poz. 11)
PD-1	receptor programowanej śmierci 1 (ang. programmed cell death protein 1)
PD-L1	ligand dla receptora zaprogramowanej śmierci 1 (ang. programmed death-ligand 1)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
RCC	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	kryteria oceny odpowiedzi na leczenie guzów litych (ang. response evaluation criteria in solid tumors)
RPA	rekomendacja Prezesa Agencji
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
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.)
TNM	klasyfikacja służąca do oceniania stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych (ang. Tumor Nodules Metastases)
Ustawa o świadczeniach	o 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 (ang. vascular endothelial growth factor)
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	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	13
3.1. Przegląd Agencji.....	13
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	13
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	13
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	15
3.2. Dodatkowe informacje.....	21
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	26
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	27
8. Piśmiennictwo.....	28
9. Załączniki	29
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji.....	29

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.07.2020 r., znak PLD.4530.2017.2020.AK (data wpływu do Agencji 23.07.2020 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:

- **Inlyta**, aksyty nib, tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „dotychczasowe leczenie: sunity nib (02.2017-11.2018), kabozantynib (01.2019-11.2019), niwolumab (6 tygodni, przerwano z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc). Ze względu na przebyte śródmiąższowe zapalenie płuc pacjent nie jest kandydatem do leczenia ewerolimusem”.

Dodatkowo, w dniu 10.08.2020 otrzymano uzupełnienie wniosku przez lekarza prowadzącego pacjenta ([REDACTED]) przesłała opinię na prośbę Agencji). Lekarz wskazał, że:

„W ramach uzupełnienia wniosku na terapię aksyty nibem w IV linii leczenia w oparciu o RDTL pragnę podkreślić, iż brak jest szczegółowych rekomendacji dotyczących odległych linii leczenia pacjentów w rozsiewem raka jasnokomórkowego nerki. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania są ograniczone, pochodzą często z publikacji typu „real world data” bądź badań retrospektywnych. Strategia postępowania w tej grupie pacjentów określana jest indywidualnie, powinna uwzględniać dotychczasowe metody leczenia, ich skuteczność, profil toksyczności, stan ogólny pacjenta.

W przypadku pacjenta , którego dotyczy wniosek o dostęp do terapii aksyty nibem w ramach IV linii leczenia uwzględniono następujące przesłanki:

- w I linii leczenia chory otrzymywał sunity nib - obok pazopanibu jedna z dwóch równoważnych opcji terapeutycznych dostępna w ramach świadczeń refundowanych – program lekowy,
- w II linii leczenia stosowano kabozantynib w ramach świadczeń refundowanych (uwzględniono fakt dobrej i stosunkowo długiej odpowiedzi na TKI),
- w III linii leczenia uzyskano zgodę na immunoterapię niwolumabem w ramach RDTL – potencjału tej linii leczenia nie wykorzystano w pełni , gdyż po ok. 2 miesiącach stosowania leku doszło do wystąpienia działania niepożądanego pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc.

Biorąc pod uwagę powyższe dane kliniczne (stosowane leki, działania niepożądane, dobry stan ogólny pacjenta) oraz dostępne dane z piśmiennictwa chorego zakwalifikowano do IV linii leczenia w oparciu o aksyty nib”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Inlyta (aksyty nib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) ¹.

Oceniana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w tym samym lub zbliżonym wskazaniu.

Problem zdrowotny

ICD-10: C64 – Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (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.

Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych stanowi ok 65-75% wszystkich nowotworów nerkowokomórkowych.

¹ aksyty nib stosowany w II oraz w III linii leczenia

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), ankietowanego przez Agencję w trakcie realizacji innego zlecenia dotyczącego raka jasnokomórkowego nerki, tj. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia leczenia), skutkami następstw ocenianego wskazania są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. Ponadto, prof. Krzakowski doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Ornstein 2019 – badanie eksperymentalne II fazy, jednoramienne, oceniające podawanie aktytynibu w II lub kolejnych liniach leczenia przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego,
- Tsironis 2020 – badanie retrospektywne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aktytynibu w III lub kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Kuchar 2016 – opis przypadku pacjentki z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym leczoną aktytynibem w IV linii terapii.

Skuteczność kliniczna

Ornstein 2019

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów wyniosła 8,8 miesiąca [95%CI: 5,7; 16,6].

U 18 z 40 pacjentów (45%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie:

- 1 osoba osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie (3%),
- 17 osób osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (43%) oraz

U 18 pacjentów (45%) odnotowano chorobę stabilną, natomiast u 4 pacjentów (10%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby.

Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie aktytynibem, 12 osób miało trwałą odpowiedź utrzymującą się co najmniej 12 miesięcy. Większość z pacjentów, która odpowiedziała na leczenie aktytynibem (14 z 18 pacjentów, 78%) dostawała jako uprzednią terapię leczenie skierowane na VEGF.

W momencie odcięcia danych, 10 z 40 pacjentów (25%) było leczonych przez okres, którego mediana wyniosła 15 miesięcy (IQR: 13-24).

U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię aktytynibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię aktytynibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie.

Spośród 6 pacjentów z komponentą utkania mięsakowatego, 2 osoby (33%) osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie (2 osoby odpowiedź częściową, 3 osoby chorobę stabilną, a 1 osoba chorobę postępującą).

U 15 z 25 pacjentów (60%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez krócej niż 6 miesięcy oraz 3 z 15 pacjentów (20%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez dłużej niż 6 miesięcy osiągnęło odpowiedź na leczenie (p=0,057).

W eksploracyjnej analizie czynnikowej post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem rodzaju inhibitora punktu kontrolnego, a odpowiedzią na leczenie aktytynibem (schemat oparty o inhibitor PD-L1 vs inhibitor PD-1, p=0,96; ipilimumab+niwolumab vs monoterapia niwolumabem, p=0,67).

Skuteczność praktyczna

Tsironis 2020

Mediana przeżycia całkowitego po rozpoczęciu terapii aktytynibem nie została osiągnięta.

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,27 miesiąca [95%CI: 3,62; 8,91].

W momencie odcięcia danych, tylko jeden pacjent pozostawał na leczeniu aktytynibem (4,5%). Większość z pacjentów osiągnęła korzyści kliniczne z leczenia aktytynibem. Sześć osób (27%) osiągnęło częściową

odpowiedź na leczenie, a 9 osób (41%) osiągnęło chorobę stabilną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), podczas gdy 7 pacjentów (32%) doświadczyło progresji choroby, jako najlepszą odpowiedź na leczenie.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że ani czynniki kliniczno-patologiczne (np. płeć, typ histologiczny nowotworu, umiejscowienie przerzutów), ani czynniki związane z leczeniem (np. linia leczenia aksyty nibem – III vs IV lub kolejna, liczba wcześniejszych terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych – 1 vs 2 lub więcej, typ uprzedniego leczenia – wyłącznie inhibitory kinaz tyrozynowych vs inhibitory kinaz tyrozynowych i inhibitory mTOR vs inhibitory kinazy tyrozynowej i immunoterapia onkologiczna) nie miały istotnego znaczenia predykcyjnego dla wyników leczenia.

U 4 pacjentów (18,2%) zaobserwowano długookresową korzyść ze stosowania aksyty nibu (trwającą powyżej 12 miesięcy). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w tej grupie 14,3 miesiąca [95%CI: 8,7; 19,9], podczas gdy u pozostałych pacjentów wyniosła 4,3 miesiąca [95%CI: 2,5; 6,1].

Dwóch z tych pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie aksyty nibem, podczas gdy pozostałych 2 pacjentów osiągnęło chorobę stabilną.

Nie odnotowano korelacji pomiędzy odpowiedzią długookresową, a uprzednio opisanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi i czynnikami związanymi z leczeniem.

Kuchar 2016

W grudniu 2008 roku pacjenta przeszła nefrektomię lewej nerki. Z powodu przerzutów w płucach zastosowano I linię terapii systemowej (immunoterapia interferonem). Najlepszą odpowiedzią na leczenie była częściowa regresja zmian (wg kryteriów RECIST 1.0). Po 11 miesiącach immunoterapia została przerwana w związku z progresją choroby (powiększenie się istniejących zmian przerzutowych). W kwietniu 2010 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia II linii inhibitorem kinazy tyrozynowej – sorafenibem. Pacjentka otrzymała łącznie 8 cykli chemioterapii. Odpowiedzią na zastosowane leczenie była choroba stabilna (wg kryteriów RECIST). W grudniu 2010 roku, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów ogniskowych w wątrobie), pacjentka została zakwalifikowana do leczenia III linii selektywnym inhibitorem mTOR – ewerolimusem. Zaprzesano leczenia ewerolimusem w styczniu 2012 roku, po podaniu 13 kursów ewerolimusu, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów w płucach, lewym nadnerczu oraz w kościach). Pacjentka przeszła paliatywną radioterapię (11 żebro) w styczniu 2012 roku oraz w czerwcu 2012 roku (ośrodkowy układ nerwowy – w związku z pojawieniem się nowych przerzutów). W maju 2012 roku pacjentka rozpoczęła IV linię leczenia systemowego – aksyty nibem (dawka: 5 mg 2 razy dziennie). Osiągnięto częściową odpowiedź na leczenie. Zostało ono przerwane w listopadzie 2012 roku w związku z progresją choroby. Całkowity czas do progresji choroby wyniósł 37,5 miesiąca (rycina poniżej). Pacjentka zmarła w grudniu 2012 roku. Całkowite przeżycie od momentu zdiagnozowania choroby wyniosło 45 miesięcy.

Bezpieczeństwo

Ornstein 2019

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były: zmęczenie (33 z 40 pacjentów, 83%), nadciśnienie (30 z 40 pacjentów, 75%) oraz zespół ręka-stopa (26 z 40 pacjentów, 65%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia ciężkości były: zmęczenie (3 z 40 pacjentów, 8%), nadciśnienie (24 z 40 pacjentów, 60%) oraz zespół ręka-stopa (3 z 40 pacjentów, 8%).

Jedynym zdarzeniem niepożądanym 4 stopnia ciężkości, które odnotowano, to podwyższenie poziomu lipazy (1 z 40 pacjentów, 3%).

Poważne zdarzenia niepożądane, które były, co najmniej prawdopodobnie, związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (20%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były odwodnienie (n=4) oraz biegunka (n=2).

Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Nie odnotowano żadnego zgonu.

Tsironis 2020

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych podczas leczenia aksyty nibem (21 osób, 95,8%). Większość z nich była zdarzeniami niepożądanymi 1-2 stopnia ciężkości (69%), podczas gdy zdarzenia niepożądane 3 lub większego stopnia ciężkości zostały odnotowane u 31% pacjentów.

Konieczność redukcji dawki i dyskontynuacji leczenia zostały zaobserwowane odpowiednio u 5 osób (22%) i 3 osób (13%).

Pięcioma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia ciężkości, były zmęczenie (11 pacjentów, 50%), nadciśnienie (5 pacjentów, 23%), niedoczynność tarczycy (5 pacjentów, 23%), zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz chrypka (4 pacjentów, 18%).

Dwoma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub większego stopnia ciężkości były: zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz nadciśnienie (3 pacjentów, 14%).

Kuchar 2016

W opisywanym przypadku nie wymieniono żadnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem podczas stosowania aktytynibu.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Inlyta poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego. **Komentarz analityków Agencji:** Należy mieć na uwadze, że co prawda wskazanie rejestracyjne nie zawęża stosowania aktytynibu do konkretnej linii leczenia, to nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Inlyta (źródło: ChPL Inlyta), udział brali pacjenci po jednej linii leczenia systemowego (badanie to nie odpowiada aktualnie ocenianemu problemowi decyzyjnemu – IV linia leczenia).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna (należy mieć na uwadze wątpliwości wskazane w akapicie powyżej).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują (terapię możliwe do zastosowania w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia, bez doprecyzowania w której): EAU: jakąkolwiek terapię celowaną na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną – spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej wymienionymi w wytycznych, celowane na VEGF, oprócz aktytynibu, są kabozantynib, sunitynib, pazopanib, sorafenib, lenwatynib i tiwozanib, NCCN: preferowane – kabozantynib, niwolumab, ipilimumab+niwolumab oraz jako inne preferowane – lenwatynib+ewerolimus, aktytynib+pembrolizumab, ewerolimus, pazopanib, sunitynib oraz aktytynib+awelumab. We wcześniejszym leczeniu pacjent przyjmował zarówno sunitynib, kabozantynib, jak i niwolumab. Ponieważ pacjent przerwał leczenie niwolumabem, przez wzgląd na śródmiąższowe zapalenie płuc, zakładamy, że nie może przyjąć skojarzenia zawierającego niwolumab (ipilimumab+niwolumab). We wniosku zawarto informację, że ze względu na przebyte śródmiąższowe zapalenie płuc pacjent nie jest kandydatem do leczenia ewerolimusem, w związku z czym jako potencjalny komparator wykluczaliśmy zarówno ewerolimus, jak i skojarzenie zawierające tę substancję czynną (lenwatynib+ewerolimus). Terapie aktytynib+pembrolizumab oraz aktytynib+awelumab można wykluczyć jako ewentualny komparator dla ocenianej technologii przez wzgląd na to, że są to terapie dwulekowe, a wniosek dotyczy monoterapii (brak informacji, czy stan pacjenta pozwala na zastosowanie terapii dwulekowej). Dodatkowo, oprócz aktytynibu zawierają one przeciwciała monoklonalne (inhibitor PD-1/PD-L1), które należą do tej samej grupy co niwolumab, uprzednio stosowany u pacjenta (przerwany z powodu wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc). Spośród pozostałych substancji (pazopanib, sorafenib, lenwatynib, tiwozanib) lekarz prowadzący pacjenta wskazał sorafenib, jako substancję mogącą być rozpatrywaną jako komparator. Jednocześnie odrzucił pazopanib (lek będący standardem leczenia w I linii jako alternatywa dla sunitynibu), lenwatynib (rekomendowany w II linii leczenia w połączeniu z ewerolimusem lub w monoterapii na podstawie badania II fazy) oraz tiwozanib (zarejestrowany w I linii leczenia, ewentualnie w II linii po cytokinach).

Aktualnie, w finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64), nie ma dostępnej żadnej opcji leczenia dla pacjenta z wniosku.

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, przebieg leczenia pacjenta, stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię lekarza prowadzącego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologią alternatywną, będzie stanowił sorafenib.

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza prowadzącego pacjenta, obydwa leki, sorafenib i aksytynib, były porównywane ze sobą, ale na wcześniejszych etapach leczenia. W I linii – brak różnic w odniesieniu do PFS, w II linii – znamienne zwiększenie mediany PFS na korzyść aksytynibu.

Poniżej zamieszczono informacje o efektywności klinicznej sorafenibu w raku nerkowokomórkowym zaczerpnięte z ChPL Nexavar.

Bezpieczeństwo i skuteczność sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

Badanie 1 (badanie 11213) było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżywalność ogólna oraz przeżywalność bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS).

Około połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono przy 342 zdarzeniach końcowych dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej sorafenib w porównaniu do 84 dni w grupie przyjmującej placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Wiek pacjentów, grupa prognostyczna w/g MSKCC, ECOG PS oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość końcowego efektu terapeutycznego sorafenibu.

Pośrednią analizę (drugą pośrednią analizę) ogólnej przeżywalności przeprowadzono przy liczbie 367 zgonów, dla 903 pacjentów uczestniczących w badaniu. Nominalna wartość alfa dla tej analizy wyniosła 0,0094. Mediana przeżycia wyniosła 19,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do 15,9 miesięcy dla pacjentów z grupy placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). W momencie tej analizy około 200 pacjentów zostało przeniesionych z grupy placebo do grupy przyjmującej sorafenib.

Badanie 2 było próbą kliniczną II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w której zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których stan choroby był stabilny zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię produktem sorafenib. Przeżywalność bez progresji choroby u pacjentów z RCC była znacząco dłuższa w grupie sorafenibu (163 dni) niż w grupie placebo (41 dni) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii (84 dni) wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ do tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest sorafenib (produkt leczniczy Nexavar). Koszt 3 miesięcznej terapii (84 dni) tym lekiem wynosi: 43 002,99 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę/y leku/leków pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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.

Uwagi dodatkowe

Bez uwag.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 23.07.2020 r., znak PLD.4530.2017.2020.AK (data wpływu do Agencji 23.07.2020 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:

- **Inlyta**, aksyty nib, tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: „dotychczasowe leczenie: sunity nib (02.2017-11.2018), kabozantynib (01.2019-11.2019), niwolumab (6 tygodni, przerwano z powodu śródmiąższowego zapalenia płuc). Ze względu na przebyte śródmiąższowe zapalenie płuc pacjent nie jest kandydatem do leczenia ewerolimusem”.

Ponadto w dniu 05.08.2020 r., na prośbę Agencji, MZ przekazało drogą mailową dalsze informacje dotyczące pacjenta z wniosku: dr n. med. Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej dla woj. śląskiego) wskazuje, że: „ (...) wniosek jest uzasadniony medycznie”.

Dodatkowo, w dniu 10.08.2020 otrzymano uzupełnienie wniosku przez lekarza prowadzącego pacjenta ([REDACTED]) przesłała opinię na prośbę Agencji). Lekarz wskazał, że:

„W ramach uzupełnienia wniosku na terapię aksyty nibem w IV linii leczenia w oparciu o RDTL pragnę podkreślić, iż brak jest szczegółowych rekomendacji dotyczących odległych linii leczenia pacjentów w rozsiewem raka jasnokomórkowego nerki. Dane na temat bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania są ograniczone, pochodzą często z publikacji typu „real world data” bądź badań retrospektywnych. Strategia postępowania w tej grupie pacjentów określana jest indywidualnie, powinna uwzględniać dotychczasowe metody leczenia, ich skuteczność, profil toksyczności, stan ogólny pacjenta.

W przypadku pacjenta , którego dotyczy wniosek o dostęp do terapii aksyty nibem w ramach IV linii leczenia uwzględniono następujące przesłanki:

- w I linii leczenia chory otrzymywał sunity nib - obok pazopanibu jedna z dwóch równoważnych opcji terapeutycznych dostępna w ramach świadczeń refundowanych – program lekowy,
- w II linii leczenia stosowano kabozantynib w ramach świadczeń refundowanych (uwzględniono fakt dobrej i stosunkowo długiej odpowiedzi na TKI),
- w III linii leczenia uzyskano zgodę na immunoterapię niwolumabem w ramach RDTL – potencjału tej linii leczenia nie wykorzystano w pełni , gdyż po ok. 2 miesiącach stosowania leku doszło do wystąpienia działania niepożądanego pod postacią śródmiąższowego zapalenia płuc.

Biorąc pod uwagę powyższe dane kliniczne (stosowane leki, działania niepożądane, dobry stan ogólny pacjenta) oraz dostępne dane z piśmiennictwa chorego zakwalifikowano do IV linii leczenia w oparciu o aksyty nib”.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 18 lutego 2020 r., produkt leczniczy Inlyta (aksyty nib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)².

Oceniana technologia nie była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w tym samym lub zbliżonym wskazaniu.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

ICD-10: C64 – Rak nerki

Rak nerkowokomórkowy (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 w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których się wywodzi, przedstawiono w tabeli poniżej.

² aksyty nib stosowany w II oraz w III linii leczenia

Tabela 1. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	Zespół VHL	Sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	Komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych (ang. chromophilic carcinoma)	10-15	Dotyczy C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp2)	Obustronny, wielogniskowy	Komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny (ang. chromophobic carcinoma)	5	Zespół Brit-HoggDube	Rak najlepiej rokujący	Komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowe, m kro-naczynia
Onocytoma	5	Zespół Brit-HoggDube	Rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

Źródło: OT.422.53.2019

Epidemiologia

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

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

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

Tabela 5. Umieralność na nowotwory nerki w Polsce w latach 1990-2016. Dane KRN

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

Źródło: OT.422.53.2019

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (VEGF, vascular endothelial growth factor), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

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), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

W opinii Profesora Macieja Krzakowskiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej: „Rokowanie chorych z progresją nowotworu w przedmiotowym wskazaniu jest złe (średnie przeżycie – około 6 miesięcy)”.

Źródło: OT.422.53.2019

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję w trakcie realizacji innego zlecenia dotyczącego raka jasnokomórkowego nerki, tj. Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia leczenia) [OT.422.53.2019]. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana 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
Przedwczesny zgon	x
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	x
Obniżenie jakości życia	x

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu”.

Źródło: OT.422.53.2019

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Inlyta]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Inlyta, aksytytib, á 5 mg
Wnioskowane wskazanie	rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL)
Wskazania zarejestrowane	Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynem lub cytokiną. Komentarz analityków Agencji: biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (brak zawężenia odnośnie linii leczenia), wydaje się, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Inlyta (źródło: ChPL Inlyta), udział brali pacjenci po jednej linii leczenia systemowego. Badanie to nie odpowiada aktualnie ocenianemu problemowi decyzyjnemu – leczenie IV linii.
Wnioskowane dawkowanie	2 x 5 mg na dobę
Droga podania	doustna (postać farmaceutyczna: tabletki)
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących raka jasnokomórkowego nerki w fazie rozsiewu w IV linii leczenia, wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.08.2020 r.

Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Dodatkowo, do niniejszego opracowania włączono publikację Tsironis 2020 wskazaną przez lekarza prowadzącego pacjenta, którego dotyczy wniosek.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z jasnokomórkowym rakiem nerki w fazie rozsiewu po III liniach leczenia systemowego	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	aktytynib w monoterapii	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	inne niż dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa, np. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	bez ograniczeń	bez ograniczeń
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

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- Ornstein 2019 – badanie eksperymentalne II fazy, jednoramienne, oceniające podawanie aktytynibu w II lub kolejnych liniach leczenia przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego,
- Tsironis 2020 – badanie retrospektywne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aktytynibu w III lub kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym,
- Kuchar 2016 – opis przypadku pacjentki z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym leczoną aktytynibem w IV linii terapii.

Szczegółowy opis badań włączonych do opracowania znajduje się poniżej.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do opracowania

Badanie	Metodyka	Populacja
<p>Ornstein 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p>	<ul style="list-style-type: none"> Badanie eksperymentalne II fazy, Jednoramienne Wieloośrodkowe, Interwencja: aktytynib podawany doustnie w początkowej dawce 5 mg dwa razy dziennie. W przypadku braku wystąpienia zdarzeń niepożądanych wyszczególnionych w protokole zwiększano dawkę aktytynibu, 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, potwierdzony (histologicznie lub cytologicznie) jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (nawrót lokalny lub przerzutowy), stan sprawności wg Karnofsky'ego: $\geq 70\%$, odpowiednia funkcja organów.

Badanie	Metodyka	Populacja
	<ul style="list-style-type: none"> • mediana okresu obserwacji: 8,7 miesiąca (IQR: 3,7-14,2) (data odcięcia danych: 14.02.2019 r.). 	<p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • brak wymogu przejścia nefrektomii, • co najmniej jedna wcześniejsza terapia systemowa, • wykluczano pacjentów leczonych wcześniej aksyty nibem. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N=40 os.</p>
<p>Tsironis 2020</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Badanie retrospektywne, • jednoośrodkowe • interwencja: aksyty nib, • pacjenci leczeni między grudniem 2013 roku, a styczniem 2017 roku. 	<p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • potwierdzony przerzutowy rak nerkowokomórkowy. <p><u>Wcześniejsze leczenie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • co najmniej dwie wcześniejsze terapie systemowe. <p><u>Liczba pacjentów:</u> N= 22 os.</p>
<p>Kuchar 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji (autorzy badania zadeklarowali brak konfliktu interesów)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Opis przypadku. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kobieta (57 lat) z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym. Pacjentka znajdowała się w grupie korzystnego rokowania. Nie odnotowano w rodzinie nowotworów złośliwych, ani chorób przewlekłych.

Zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- nie zidentyfikowano badań z grupą kontrolną,
- jedno z trzech badań, to opis przypadku, dodatkowo przedstawiający sekwencję leczenia odmienną od tej, którą stosował pacjent (nie mniej jednak aksyty nib był stosowany w IV linii leczenia systemowego),
- w badaniu Ornstein 2019 pacjenci przyjmowali aksyty nib w różnych liniach leczenia systemowego. W II linii leczenia przyjmowało go 11 osób (28%), w III linii 19 osób (48%), w IV linii 9 osób (23%), a w V linii 1 osoba (3%). W publikacji nie przedstawiono wyników z podziałem na linie leczenia, w związku z tym wyniki badania Ornstein 2019 nie odnoszą się wprost do ocenianej w niniejszym opracowaniu sytuacji,
- w badaniu Tsironis 2020 pacjenci przyjmowali aksyty nib w różnych liniach leczenia systemowego. W III linii leczenia przyjmowało go 12 osób (54,5%), w IV linii 4 osoby (18,2%), a w V i kolejnych liniach 6 osób (27,3%),
- w badaniu Tsironis 2020 brali udział również pacjenci z innym, niż jasnokomórkowy, rakiem nerkowokomórkowym (5 osób, 23%).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

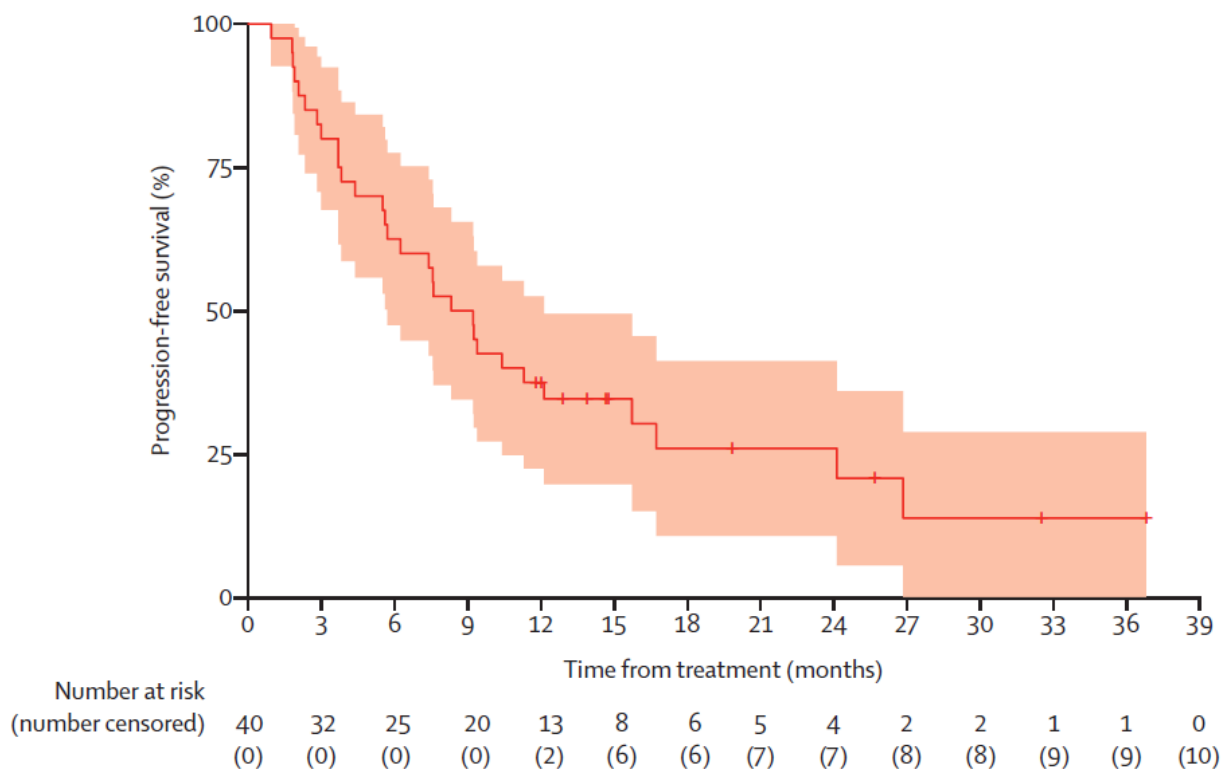
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA

❖ Ornstein 2019

Przeżycie wolne od progresji choroby

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów wyniosła 8,8 miesiąca [95%CI: 5,7; 16,6].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 1. Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)

Analiza podgrup (post hoc) wykazała, że wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie inhibitorem punktu kontrolnego w związku z progresją choroby (n=37) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,2 miesiąca [95%CI: 6,20; 16,59]. U 63% (zakres: 49-80) pacjentów odnotowano 6-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń, natomiast u 38% (zakres: 25-56) odnotowano 12-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń.

Obiektywna odpowiedź na leczenie

U 18 z 40 pacjentów (45%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie:

- 1 osoba osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie (3%),
- 17 osób osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (43%) oraz

U 18 pacjentów (45%) odnotowano chorobę stabilną, natomiast u 4 pacjentów (10%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby.

Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie aksyty nibem, 12 osób miało trwałą odpowiedź utrzymującą się co najmniej 12 miesięcy. Większość z pacjentów, która odpowiedziała na leczenie aksyty nibem (14 z 18 pacjentów, 78%) dostawała jako poprzednią terapię leczenie skierowane na VEGF.

W momencie odcięcia danych, 10 z 40 pacjentów (25%) było leczonych przez okres, którego mediana wyniosła 15 miesięcy (IQR: 13-24).

U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię aksyty nibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię aksyty nibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie.

Spośród 6 pacjentów z komponentą utkania mięsakowatego, 2 osoby (33%) osiągnęło obiektywną odpowiedź na leczenie (2 osoby odpowiedź częściową, 3 osoby chorobę stabilną, a 1 osoba chorobę postępującą).

U 15 z 25 pacjentów (60%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez krócej niż 6 miesięcy oraz 3 z 15 pacjentów (20%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez dłużej niż 6 miesięcy osiągnęło odpowiedź na leczenie ($p=0,057$).

W eksploracyjnej analizie czynnikowej post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem rodzaju inhibitora punktu kontrolnego, a odpowiedzią na leczenie aksyty nibem (schemat oparty o inhibitor PD-L1 vs inhibitor PD-1, $p=0,96$; ipilimumab+niwolumab vs monoterapia niwolumabem, $p=0,67$).

Punkty końcowe związane z przyjmowaną dawką / przerwami w podawaniu aksyty nibu

Mediana dobowej dawki aksyty nibu na pacjenta wyniosła 2 x 5 mg (minimalnie: 2 mg rano i 1 mg wieczorem, natomiast maksymalnie: 9 mg dwa razy dziennie).

U 13 z 40 pacjentów (33%) odnotowano konieczność zredukowania dawki do mniej niż 5 mg dwa razy dziennie. Redukcja dawki była zgodna z protokołem badania jeżeli związana była z rozwinięciem się nawracających lub utrzymujących się zdarzeń niepożądanych 2 lub większego stopnia. Mediana liczby zmian dawkowania wyniosła 3 (IQR: 2-4). Ogólnie, 85 ze 121 wszystkich zmian dawkowania (70%) wystąpiło przez pierwsze 4 miesiące leczenia.

Dawkowanie stabilne (zdefiniowane jako co najmniej 3 miesiące bez zmiany dawki) zostało osiągnięte u 29 z 40 pacjentów (73%) z medianą czasu do osiągnięcia stabilnej dawki wynoszącą 1,0 miesiąc (IQR: 1,0-2,5). Mediana stabilnej dawki wyniosła dla wszystkich pacjentów 6,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-7,0). Mediana stabilnej dawki wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wyniosła 6,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-7,0) oraz 5,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-6,0) wśród pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną.

Wśród osób z długookresową obiektywną odpowiedzią na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, całkowita lub częściowa, trwająca co najmniej 12 miesięcy), mediana czasu do osiągnięcia stabilnej dawki wyniosła 2 miesiące (zakres: 1,0-2,5), a mediana stabilnej dawki wyniosła 7,0 mg dwa razy dziennie (zakres 5,5-7,5).

Wszyscy pacjenci z chorobą pierwotnie postępującą wycofali się z udziału w badaniu przed osiągnięciem stabilnej dawki aksyty nibu.

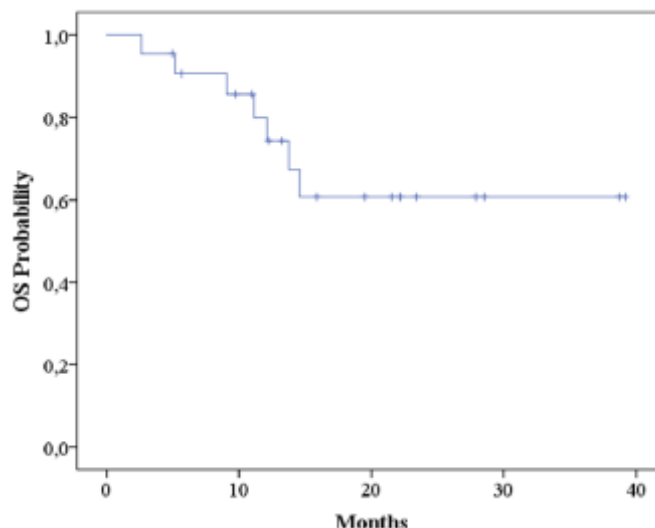
Spośród 16 pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, którzy osiągnęli stabilną dawkę aksyty nibu, 9 osób (56%) miało dawkę stabilną na poziomie 4, 6 lub 8 mg dwa razy dziennie (jak wskazali autorzy badania, jest to dawkowanie odmienne od wskazanego przez FDA). W eksploracyjnej analizie czynnikowej post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy dawką, a odpowiedzią na leczenie.

U 37 z 39 pacjentów (95%) z dostępnymi danymi na temat przerw w leczeniu, odnotowano konieczność co najmniej jednej przerwy podczas trwania leczenia. Mediana liczby przerw w leczeniu wyniosła 5 (IQR: 3-10). Mediana liczby przerw w leczeniu na cykl wyniosła 0,81 (zakres: 0,4-1,3), co przekłada się na jedną przerwę co 4,8 tygodni leczenia.

SKUTECZNOŚĆ PRAKTYCZNA

❖ Tsironis 2020

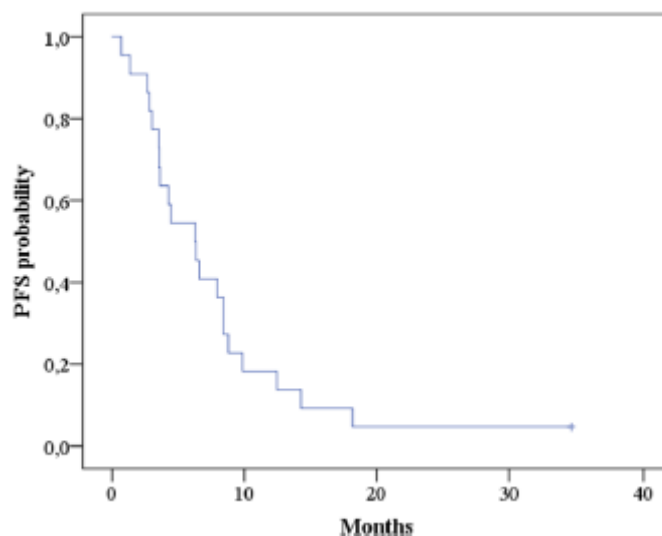
Mediana przeżycia całkowitego po rozpoczęciu terapii aksyty nibem nie została osiągnięta. Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



Rycina 2. Przeżycie całkowite

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,27 miesiąca [95%CI: 3,62; 8,91].

Szczegóły zostały przedstawione na rycinie poniżej.



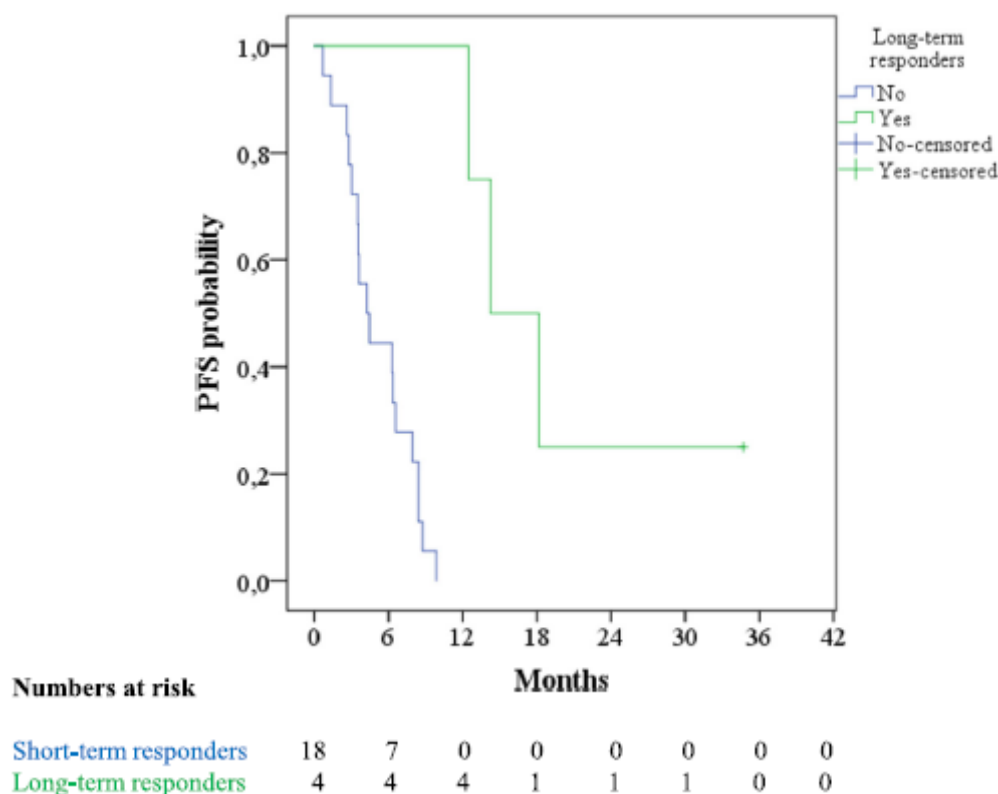
Rycina 3. Przeżycie wolne od progresji choroby

W momencie odcięcia danych, tylko jeden pacjent pozostawał na leczeniu aksyty nibem (4,5%). Większość z pacjentów osiągnęła korzyści kliniczne z leczenia aksyty nibem. Sześć osób (27%) osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie, a 9 osób (41%) osiągnęło chorobę stabilną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), podczas gdy 7 pacjentów (32%) doświadczyło progresji choroby, jako najlepszą odpowiedź na leczenie.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że ani czynniki kliniczno-patologiczne (np. płeć, typ histologiczny nowotworu, umiejscowienie przerzutów), ani czynniki związane z leczeniem (np. linia leczenia aksyty nibem – III vs IV lub kolejna, liczba wcześniejszych terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych – 1 vs 2 lub więcej, typ uprzedniego leczenia – wyłącznie inhibitory kinaz tyrozynowych vs inhibitory kinaz tyrozynowych i inhibitory mTOR vs inhibitory kinazy tyrozynowej i immunoterapia onkologiczna) nie miały istotnego znaczenia predykcyjnego dla wyników leczenia.

U 4 pacjentów (18,2%) zaobserwowano długookresową korzyść ze stosowania aksyty nibu (trwającą powyżej 12 miesięcy). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w tej grupie 14,3 miesiąca [95%CI: 8,7; 19,9], podczas gdy u pozostałych pacjentów wyniosła 4,3 miesiąca [95%CI: 2,5; 6,1].

Szczegóły zostały przedstawione na poniższej rycinie.



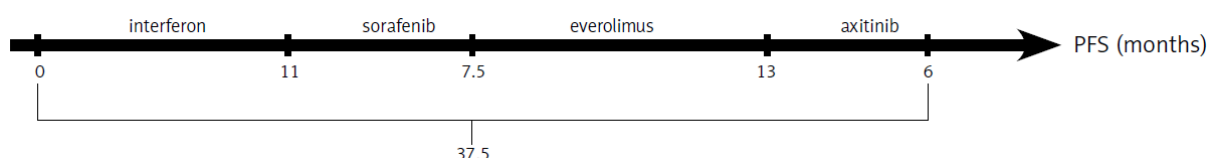
Rycina 4. Przeżycie wolne od progresji choroby: pacjenci z odpowiedzią długookresową i krótkookresową

Dwóch z tych pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie aksyty nibem, podczas gdy pozostałych 2 pacjentów osiągnęło chorobę stabilną.

Nie odnotowano korelacji pomiędzy odpowiedzią długookresową, a uprzednio opisanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi i czynnikami związanymi z leczeniem.

❖ **Kuchar 2016**

W grudniu 2008 roku pacjenta przeszła nefrektomię lewej nerki. Z powodu przerzutów w płucach zastosowano I linię terapii systemowej (immunoterapia interferonem). Najlepszą odpowiedzią na leczenie była częściowa regresja zmian (wg kryteriów RECIST 1.0). Po 11 miesiącach immunoterapia została przerwana w związku z progresją choroby (powiększenie się istniejących zmian przerzutowych). W kwietniu 2010 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia II linii inhibitorem kinazy tyrozynowej – sorafenibem. Pacjentka otrzymała łącznie 8 cykli chemioterapii. Odpowiedzią na zastosowane leczenie była choroba stabilna (wg kryteriów RECIST). W grudniu 2010 roku, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów ogniskowych w wątrobie), pacjentka została zakwalifikowana do leczenia III linii selektywnym inhibitorem mTOR – ewerolimusem. Zaprzeszono leczenia ewerolimusem w styczniu 2012 roku, po podaniu 13 kursów ewerolimusu, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów w płucach, lewym nadnerczu oraz w kościach). Pacjentka przeszła paliatywną radioterapię (11 żebro) w styczniu 2012 roku oraz w czerwcu 2012 roku (ośrodkowy układ nerwowy – w związku z pojawieniem się nowych przerzutów). W maju 2012 roku pacjentka rozpoczęła IV linię leczenia systemowego – aksyty nibem (dawka: 5 mg 2 razy dziennie). Osiągnięto częściową odpowiedź na leczenie. Zostało ono przerwane w listopadzie 2012 roku w związku z progresją choroby. Całkowity czas do progresji choroby wyniósł 37,5 miesiąca (rycina poniżej). Pacjentka zmarła w grudniu 2012 roku. Całkowite przeżycie od momentu zdiagnozowania choroby wyniosło 45 miesięcy.



Rycina 5. Przeżycie wolne od progresji choroby (ang. progression free survival, PFS)

BEZPIECZEŃSTWO

❖ **Ornstein 2019**

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były: zmęczenie (33 z 40 pacjentów, 83%), nadciśnienie (30 z 40 pacjentów, 75%) oraz zespół ręka-stopa (26 z 40 pacjentów, 65%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia ciężkości były: zmęczenie (3 z 40 pacjentów, 8%), nadciśnienie (24 z 40 pacjentów, 60%) oraz zespół ręka-stopa (3 z 40 pacjentów, 8%).

Szczegóły znajdują się w poniższej tabeli.

Tabela 5. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie przyjmowania leku

Zdarzenie niepożądane	1 lub 2 stopnia, n (%)	3 stopnia, n (%)
Zmęczenie	30 (75)	3 (8)
Nadciśnienie	6 (15)	24 (60)
Zespół ręka-stopa	23 (58)	3 (8)
Zmniejszenie apetytu	23 (58)	1 (3)
Biegunka	23 (58)	2 (5)
Dysfonia	22 (55)	0
Nudności lub wymioty	20 (50)	0
Zaparcia	19 (48)	0
Niedoczynność tarczycy	17 (43)	0
Podwyższony poziom kreatyniny	17 (43)	0
Artralgia lub mialgia	13 (33)	0
Anemia	11 (28)	1 (3)
Trombocytopenia	7 (18)	0
Zapalenie błony śluzowej	4 (10)	1 (3)
Podwyższony poziom hemoglobiny	3 (8)	1 (3)
Utrata wagi	4 (10)	0
Odwodnienie	0	4 (10)
Podwyższony poziom potasu	0	2 (5)
Niedociśnienie	0	2 (5)
Limfopenia	1 (3)	1 (3)
Ból głowy	1 (3)	1 (3)
Infekcja*	0	1 (3)
Podwyższony poziom amylazy	0	1 (3)

* infekcja żuchwy

Jedynym zdarzeniem niepożądanym 4 stopnia ciężkości, które odnotowano, to podwyższenie poziomu lipazy (1 z 40 pacjentów, 3%).

Poważne zdarzenia niepożądane, które były, co najmniej prawdopodobnie, związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (20%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były odwodnienie (n=4) oraz biegunka (n=2).

Nie odnotowano przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Nie odnotowano żadnego zgonu.

❖ **Tsironis 2020**

Prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych podczas leczenia aksyty nibem (21 osób, 95,8%). Większość z nich była zdarzeniami niepożądanymi 1-2 stopnia ciężkości (69%), podczas gdy zdarzenia niepożądane 3 lub większego stopnia ciężkości zostały odnotowane u 31% pacjentów.

Konieczność redukcji dawki i dyskontynuacji leczenia zostały zaobserwowane odpowiednio u 5 osób (22%) i 3 osób (13%).

Pięcioma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia ciężkości, były zmęczenie (11 pacjentów, 50%), nadciśnienie (5 pacjentów, 23%), niedoczynność tarczycy (5 pacjentów, 23%), zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz chrypka (4 pacjentów, 18%).

Dwoma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub większego stopnia ciężkości były: zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz nadciśnienie (3 pacjentów, 14%).

Szczegóły zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 6. Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w okresie przyjmowania aksytyibu

Zdarzenie niepożądane	Jakiegokolwiek stopień ciężkości, n (%)	3 lub wyższy stopień ciężkości, n (%)
Nadciśnienie	5 (22,72)	3 (13,63)
Artralgia	2 (9,09)	1 (4,54)
Zmęczenie	11 (50)	1 (4,54)
Niedoczynność tarczycy	5 (22,72)	0 (0)
Podwyższone parametry wątrobowe	3 (13,63)	1 (4,54)
Biegunka	3 (13,63)	0 (0)
Zespół ręka-stopa	4 (18,18)	4 (18,18)
Anoreksja	1 (4,54)	1 (4,54)
Zapalenie błon śluzowych	2 (9,09)	1 (4,54)
Ból mięśni	1 (4,54)	1 (4,54)
Chrypka	4 (18,18)	1 (4,54)
Białkomocz	2 (9,09)	0 (0)
Anemia	2 (9,09)	0 (0)

❖ **Kuchar 2016**

W opisywanym przypadku nie wymieniono żadnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem podczas stosowania aksytyibu.

3.2. Dodatkowe informacje

Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu Inlyta należą:

- zaburzenia endokrynologiczne w postaci: niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zmniejszenie apetytu,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy i zaburzenia smaku,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (w tym: nadciśnienie przyspieszone, zwiększone ciśnienie krwi, nadciśnienie tętnicze i przełom nadciśnieniowy) i krwotok (zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5); w tym wydłużenie czasu częściowej tromboplastyny po aktywacji, krwawienie z odbytu, krwotok tętniczy, obecność krwi w moczu, krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym, krwotok mózgowy, wydłużenie czasu krzepnięcia, krwotok spojówkowy, stłuczenie, biegunka krwotoczna, nieprawidłowe krwawienie z macicy, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, wymioty krwiste, stolce krwiste, zmniejszenie hematokrytu, krwawk, krwimocz, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, krwioplucie, krwotok, krwotok z tętnicy wieńcowej, krwotok z dróg moczowych, krwotok z guzków krwawniczych, hemostaza, zwiększona tendencja do powstawania zasinień, wydłużenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wybroczyny, krwotok z gardła, wydłużenie czasu protrombinowego, krwotok płucny, plamica, krwotok z odbytnicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwotok z nerki, krwotok z twardówki, krwawk moszny, krwawk śledziony, krwawienie drzazgowe, krwotok podpajęczynówkowy, krwotok z języka, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z pochwy),
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: duszność (zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)), kaszel i dysfonia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej i dyspepsja,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: erytrodyzestacja dłoniowo-podeszwowa (zespół rękostopa), wysypka i suchość skóry,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów i ból w kończynie,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci: białkomocz (w tym zespół Budda-Chiariego, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył miednicy, zatorowość płucna, zamknięcie żyły siatkówki, zakrzepicażyły siatkówki, zakrzepica żyły podobojczykowej, zakrzepica żylna i zakrzepica żylna w obrębie kończyny.),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, astenia i zapalenie błon śluzowych,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W związku z tym, że oceniane wskazanie jest wskazaniem zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Inlyta poniżej przedstawiono opinię Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), pochodzącą z raportu oceniającego. **Komentarz analityków Agencji:** Należy mieć na uwadze, że co prawda wskazanie rejestracyjne nie zawęża stosowania aksyty nibu do konkretnej linii leczenia, to nie mniej jednak należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Inlyta (źródło: ChPL Inlyta), udział brali pacjenci po jednej linii leczenia systemowego (badanie to nie odpowiada aktualnie ocenianemu problemowi decyzyjnemu – IV linia leczenia).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna (należy mieć na uwadze wątpliwości wskazane w akapicie powyżej).

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 05.08.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: PTOK <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>, PTU <https://www.pturol.org.pl/>,
- ogólnoeuropejskie: ESMO www.esmo.org, EAU www.uroweb.org,
- amerykańskie: NCCN www.nccn.org.

Zidentyfikowano 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do postępowania w ocenianym wskazaniu: amerykańskie National Comprehensive Cancer Network z 2020 roku (NCCN), europejskie European Association of Urology z 2020 roku (EAU), europejskie European Society for Medical Oncology z 2019 roku (ESMO) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Urologicznego z 2019 roku (PTU) oraz polskie Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2013 roku (PTOK). W związku z datą wydania rekomendacji PTOK i brakiem ich aktualizacji, odstąpiono od zamieszczenia w niniejszym opracowaniu informacji z nich pochodzących. W przypadku wytycznych ESMO zidentyfikowano aktualizację on-line z 2020 roku, jednak dotyczy ona I linii leczenia, więc innego problemu decyzyjnego niż aktualnie oceniany. Ostatecznie, w niniejszym opracowaniu opisano 4 wytyczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NCCN, 2020 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerki</p> <p>W wytycznych m.in. wymieniono substancje czynne możliwe do zastosowania w pierwszej linii leczenia oraz w kolejnych liniach leczenia jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (nawrotowego lub w IV stadium zaawansowania). I tak, w liniach kolejnych wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • schematy preferowane: kabozantynib [kategoria: 1], niwolumab [kategoria: 1], ipilimumab+niwolumab, • inne preferowane schematy: aktytyn b [kategoria: 1], lenwatynib+ewerolimus [kategoria: 1], aktytynib+pembrolizumab, ewerolimus, pazopan b, sunityn b oraz aktytynib+awelumab [kategoria: 3], • leczenie przydatne w niektórych okolicznościach: bewacyzumab lub lek biopodobny [kategoria: 2B], sorafenib [kategoria: 2B], wysokie dawki IL-2 dla wybranych pacjentów [kategoria: 2B] oraz temsryolimus [kategoria: 2B]. <p>Wszystkie zalecenia mają kategorię 2A, chyba że wskazano inaczej.</p> <p>Poziom dowodów: 1: w oparciu o mocne dowody; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2A: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje jednolity konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 2B: w oparciu o dowody niższego poziomu; występuje konsensus NCCN dotyczący poprawności przedstawionej interwencji; 3: w oparciu o dowody na dowolnym poziomie, występuje niezgodność dotycząca poprawności przedstawionej interwencji.</p>
EAU, 2020 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące leczenia raka nerkowokomórkowego</p> <p>W wytycznych wskazano, że w przerzutowym raku nerkowokomórkowym rekomendowane jest sekwencyjne leczenie systemowe [siła rekomendacji: silna].</p> <p>W wytycznych odniesiono się m.in. do strategii terapeutycznych w przerzutowym, jasnokomórkowym raku nerkowokomórkowym. Wskazano schematy rekomendowane jako kolejne linie leczenia (nie precyzując, które):</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku uprzedniej immunoterapii onkologicznej standardem jest podanie jakiegokolwiek terapii celowanej na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną [poziom dowodów: 4] – w wytycznych wśród terapii celowanych wymieniono inhibitory kinazy tyrozynowej celowane na VEGF takie jak: sorafenib, sunitynib, pazopan b, aktytynib, kabozantyn b, lenwatynib i tiwozanib, • w przypadku uprzedniej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej standardem jest niwolumab [poziom dowodów: 1b] lub kabozantynib [poziom dowodów: 1b], natomiast alternatywą jest aktytynib [poziom dowodów: 2b]. <p>W wytycznych zamieszczono też informację, żeby nie oferować chemioterapii pacjentom z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym [siła rekomendacji: silna].</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Poziom dowodów i siła zaleceń: dostępne na https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/
ESMO, 2019 (Europa)	<p>Wytyczne dotyczące raka nerkowokomórkowego</p> <p>W wytycznych opisano schematy postępowania w I, II linii leczenia jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego, w przypadku III linii leczenia przedstawiono schemat postępowania, nie mniej jednak wskazano, że po II linii leczenia, w miarę możliwości zaleca się udział w badaniach klinicznych. W dokumencie nie odniesiono się dalszych linii (w tym IV) leczenia.</p> <p>Poziom dowodów / siła rekomendacji: nie dotyczy.</p>
PTU, 2019 (Polska)	<p>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</p> <p>W dokumencie nie odniesiono się do poszczególnych linii leczenia raka nerki. Wskazano ogólnie, że leczenie chorych z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksyty nib, kabozantyn b, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p>Poziom dowodów i siła zaleceń: nie wskazano dla opisywanych zaleceń.</p>

Tylko 2 spośród 4 odnalezionych wytycznych klinicznych odnoszą się do leczenia IV linii jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (NCCN, EAU), przy czym robią to w sposób niebezpośredni – wymieniają substancje czynne możliwe do zastosowania w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia. Obie wymieniają aksyty nib (w przypadku EAU zawiera się on w określeniu: jakkolwiek terapia celowana na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną).

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej wskazują (terapię możliwą do zastosowania w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia, bez doprecyzowania w której): EAU: jakkolwiek terapię celowaną na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną – spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej wymienionymi w wytycznych, celowane na VEGF, oprócz aksyty nibu, są kabozantynib, sunitynib, pazopanib, sorafenib, lenwatynib i tiwozanib, NCCN: preferowane – kabozantynib, niwolumab, ipilimumab+niwolumab oraz jako inne preferowane – lenwatynib+ewerolimus, aksyty nib+pembrolizumab, ewerolimus, pazopanib, sunitynib oraz aksyty nib+awelumab. We wcześniejszym leczeniu pacjent przyjmował zarówno sunitynib, kabozantynib, jak i niwolumab. Ponieważ pacjent przerwał leczenie niwolumabem, przez wzgląd na śródmiąższowe zapalenie płuc, zakładamy, że nie może przyjąć skojarzenia zawierającego niwolumab (ipilimumab+niwolumab). We wniosku zawarto informację, że ze względu na przebyte śródmiąższowe zapalenie płuc pacjent nie jest kandydatem do leczenia ewerolimusem, w związku z czym jako potencjalny komparator wykluczaliśmy zarówno ewerolimus, jak i skojarzenie zawierające tę substancję czynną (lenwatynib+ewerolimus). Terapie aksyty nib+pembrolizumab oraz aksyty nib+awelumab można wykluczyć jako ewentualny komparator dla ocenianej technologii przez wzgląd na to, że są to terapie dwulekowe, a wniosek dotyczy monoterapii (brak informacji, czy stan pacjenta pozwala na zastosowanie terapii dwulekowej). Dodatkowo, oprócz aksyty nibu zawierają one przeciwciała monoklonalne (inhibitor PD-1/PD-L1), które należą do tej samej grupy co niwolumab, uprzednio stosowany u pacjenta (przerwany z powodu wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc). Spośród pozostałych substancji (pazopanib, sorafenib, lenwatynib, tiwozanib) lekarz prowadzący pacjenta wskazał sorafenib, jako substancję mogącą być rozpatrywaną jako komparator. Jednocześnie odrzucił pazopanib (lek będący standardem leczenia w I linii jako alternatywa dla sunitynibu), lenwatynib (rekomendowany w II linii leczenia w połączeniu z ewerolimusem lub w monoterapii na podstawie badania II fazy) oraz tiwozanib (zarejestrowany w I linii leczenia, ewentualnie w II linii po cytokinach).

Aktualnie, w finansowanym ze środków publicznych programie lekowym B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64), nie ma dostępnej żadnej opcji leczenia dla pacjenta z wniosku.

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, przebieg leczenia

pacjenta, stan refundacyjny w Polsce, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinię lekarza prowadzącego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologii alternatywną, będzie stanowił sorafenib.

Efektywność kliniczna sorafenibu

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez lekarza prowadzącego pacjenta, obydwa leki, sorafenib i aksyty nib, były porównywane ze sobą, ale na wcześniejszych etapach leczenia. W I linii – brak różnic w odniesieniu do PFS, w II linii – znamienne zwiększenie mediany PFS na korzyść aksyty nibu.

Poniżej zamieszczono informacje o efektywności klinicznej sorafenibu w raku nerkowokomórkowym zaczerpnięte z ChPL Nexavar.

Bezpieczeństwo i skuteczność sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oceniono w dwóch badaniach klinicznych:

Badanie 1 (badanie 11213) było wielośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepią próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżywalność ogólna oraz przeżywalność bez progresji choroby (ang. progression-free survival, PFS).

Około połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono przy 342 zdarzeniach końcowych dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej sorafenib w porównaniu do 84 dni w grupie przyjmującej placebo (HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55; $p < 0,000001$). Wiek pacjentów, grupa prognostyczna w/g MSKCC, ECOG PS oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość końcowego efektu terapeutycznego sorafenibu.

Pośrednią analizę (drugą pośrednią analizę) ogólnej przeżywalności przeprowadzono przy liczbie 367 zgonów, dla 903 pacjentów uczestniczących w badaniu. Nominalna wartość alfa dla tej analizy wyniosła 0,0094. Mediana przeżycia wyniosła 19,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do 15,9 miesięcy dla pacjentów z grupy placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95; $p = 0,015$). W momencie tej analizy około 200 pacjentów zostało przeniesionych z grupy placebo do grupy przyjmującej sorafenib.

Badanie 2 było próbą kliniczną II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w której zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których stan choroby był stabilny zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię produktem sorafenib. Przeżywalność bez progresji choroby u pacjentów z RCC była znacząco dłuższa w grupie sorafenibu (163 dni) niż w grupie placebo (41 dni) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Inlyta, który jest aktualnie refundowany w ramach programu lekowego B.10 Leczenie raka nerki (ICD-10 C64): kryteria kwalifikacji to m.in. zaawansowany jasnokomórkowy rak nerki lub zaawansowany mieszany rak nerkowokomórkowy z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, u pacjentów z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib – w I linii leczenia) stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokinami.

Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Inlyta (aksyty nib, tabletki á 5 mg, opakowanie 56 tabletek) oraz komparatora (Nexavar, sorafenib, tabletki á 200 mg, opakowanie 112 tabletek)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcznej terapii * [PLN]
Inlyta (aksyty nib)		
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.	18 098,64 ^B	54 295,92 (brutto) ^B
Nexavar (sorafenib) **		
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.	14 334,33 ^B	43 002,99 (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%)) * 84 dni (zgodnie ze zleceniem MZ wnioskuje się o 3 opakowania leku Inlyta po 56 tabletek każde, co przy dawkowaniu 2 x 1 tabletki dziennie wystarczy na 84 dni terapii) ** dawkowanie dla sorafenibu zaczerpnięto z ChL Nexavar (800 mg dziennie: 2 x 2 tabletki po 200 mg)		

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcznej terapii (84 dni) wynosi: ██████████ brutto. Koszt ten jest ██████████ do tego wyliczonego na podstawie obwieszczenia MZ.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Jak wskazano w rozdziale 5 niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest sorafenib (produkt leczniczy Nexavar). Koszt 3 miesięcznej terapii (84 dni) tym lekiem wynosi: 43 002,99 zł brutto. Przy wyliczaniu tych kosztów wykorzystano cenę/y leku/leków pochodzące z Obwieszczenia MZ z dnia 18.02.2020 r.

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby 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

Badania pierwotne i wtórne

Kuchar 2016	Kuchar A. et al., Axitinib in sequential therapy in metastatic renal cell carcinoma, <i>Contemp Oncol (Pozn)</i> 2016; 20 (5): 418–420 DOI: 10.5114/wo.2015.51823
Ornstein 2019	Ornstein M.C. et al., Individualised axitinib regimen for patients with metastatic renal cell carcinoma after treatment with checkpoint inhibitors: a multicentre, single-arm, phase 2 study, <i>www.thelancet.com/oncology</i> Published online August 16, 2019 http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30513-3
Tsironis 2020	Tsironis G. et al., Axitinib as a third or further line of treatment in renal cancer: a single institution experience, <i>Tsironis et al. BMC Urology</i> (2020) 20:60 https://doi.org/10.1186/s12894-020-00618-1

Rekomendacje kliniczne

EAU	Wytyczne European Association of Urology dotyczące raka nerkowokomórkowego dostępne na stronie https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#7 (data dostępu: 06.08.2020 r.)
ESMO	Escudier B. et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, <i>Annals of Oncology</i> 30: 706–720, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz056 Published online 21 February 2019
NCCN	Wytyczne National Comprehensive Cancer Network, Kidney Cancer, version 2.2020 – August 5, 2019
PTOK	Stelmach A. et al., Nowotwory układu moczowo-płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r.
PTU	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 Eksperti dla Zdrowia. Warszawa, 14.05.2019.

Pozostałe publikacje

ChPL Inlyta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Inlyta (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 22.11.2019 r.)
ChPL Nexavar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 18.11.2019 r.)
OT.422.53.2019	Opdivo (niwolumab) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w stadium rozsiewu (III lub kolejna linia terapii) (ICD-10: C64), Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr: OT.422.53.2019, data ukończenia: 24.07.2019 r.

<https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>

9. Załączniki

9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 03.08.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#13	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (clear-cell OR clearcell OR "clear cell" OR cc OR c-c)) OR (ccRCC OR c-cRCC)) AND (axitinib OR axitinib [MeSH]) Filters: English, Polish	131
#12	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (clear-cell OR clearcell OR "clear cell" OR cc OR c-c)) OR (ccRCC OR c-cRCC)) AND (axitinib OR axitinib [MeSH])	139
#11	Search: axitinib OR axitinib [MeSH]	1 015
#10	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (clear-cell OR clearcell OR "clear cell" OR cc OR c-c)) OR (ccRCC OR c-cRCC)	14 831
#9	Search: ccRCC OR c-cRCC	2 856
#8	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])) AND (clear-cell OR clearcell OR "clear cell" OR cc OR c-c)	14 765
#7	Search: clear-cell OR clearcell OR "clear cell" OR cc OR c-c	152 122
#6	Search: (((((((carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)) OR (RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid)) OR (Carcinoma, Renal Cell [MeSH])	219 755
#5	Search: Carcinoma, Renal Cell [MeSH]	33 252
#4	Search: RCC OR hypernephroma OR hypernephromas Or hypernephroid	58 547
#3	Search: (carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours) AND (renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas)	214 893
#2	Search: renal OR kidney OR nephroid OR nephroma OR nephromas	1 136 255
#1	Search: carcinoma OR carcinomas OR adenocarcinoma OR adenocarcinomas OR cancer OR cancers OR neoplasm OR neoplasms OR tumor OR tumors OR tumour OR tumours	4 717 322