



Opinia nr 79/2020

z dnia 3 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku 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 lekowej.

W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym: niwolumab + kabozantynib. Taki schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych. Odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu w II linii leczenia złośliwego nowotworu nerki dotyczą głównie leczenia po niepowodzeniu terapii następującymi lekami z grupy VEGFR-TKI: sunitynibem, pazopanibem, aksytynibem lub sorafenibem (Amzal 2017), co nie jest przedmiotem oceny ze względu na historię leczenia, której dotyczy wniosek RDTL.

Należy również mieć na względzie, że zastosowanie ewerolimusu po sunitynibie, sorafenibie lub pazopanibie stanowi terapię refundowaną, zatem nie mieści się w zakresie ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Przedstawiony schemat terapii nie stanowi standardowej



ścieżki postępowania. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi 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. Po niepowodzeniu leczenia terapii dwulekowej pembrolizumabem z aksytynibem zalecane jest zastosowanie terapii VEGF-TKI. Wydaje się jednak, że zastosowanie wyżej wymienionych rekomendacji do innej kombinacji inhibitora punktów kontrolnych z inhibitorem kinazy tyrozynowej (niwolumab + kabozantynib) nie znajduje uzasadnienia. Wytyczne ESMO 2019 zalecają zastosowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib). Jednakże zalecenia ESMO 2019 nie mogą zostać przełożone w sposób bezpośredni na oceniany schemat leczenia, który nie stanowi standardu postępowania w leczeniu nowotworu złośliwego nerki i żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości jego zarekomendowania.

Ponadto, biorąc pod uwagę zapisy ustawy określające RDTL, odnalezione wytyczne kliniczne oraz fakt, że pacjent, którego dotyczy wniosek, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię dwulekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, uznano za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję 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 lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 3% nowotworów złośliwych u ludzi dorosłych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Dwa razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, zaś średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. 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.

Zgodnie z badaniem 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%.

Alternatywne technologie medyczne

Oceniany wniosek dotyczy schematu leczenia, w którym w pierwszej linii zastosowano terapię dwulekową (niwolumab + kabozantynib). Przedstawiony schemat terapii nie stanowi standardowej ścieżki postępowania. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi 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. Po niepowodzeniu leczenia terapii dwulekowej pembrolizumabem z aksytynibem zalecane jest zastosowanie terapii VEGF-TKI. Wydaje się jednak, że zastosowanie wyżej wymienionych rekomendacji do innej kombinacji inhibitora punktów kontrolnych z inhibitorem kinazy tyrozynowej (niwolumab + kabozantynib) nie znajduje uzasadnienia. Wytyczne ESMO 2019 zalecają zastosowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib). Jednakże zalecenia ESMO 2019 nie mogą zostać przełożone w sposób bezpośredni na oceniany schemat leczenia, który nie stanowi standardu postępowania w leczeniu nowotworu złośliwego nerki i żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości jego zarekomendowania.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, niwolumab i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny ewerolimus. Jednakże w ocenianym wskazaniu, ze względu na zastosowane leczenie I linii nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach obowiązującego programu lekowego. Ponadto nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych ze względu na brak możliwości udokumentowania nieskuteczności leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej VEGFR. Tym samym inhibitory TKI (inne niż kabozantynib) mogłyby być rozpatrywane jako nierefundowany komparator.

Biorąc jednak pod uwagę niestandardowe leczenie I linii, nieuwzględnione w odnalezionych wytycznych klinicznych, nie można jednoznacznie stwierdzić, aby inhibitory TKI stanowiły technologię alternatywną w ocenianym wskazaniu.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz kwestię, że w przypadku ocenianego wniosku w pierwszej linii leczenia zastosowano niestandardową terapię trójlekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, brak jest możliwości jednoznacznego stwierdzenia istnienia technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej 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.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywny inhibitorem mTOR (kinazy seroninowo-treoninowej). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). W efekcie zostaje zaburzona translacja i synteza białek, oraz działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1, które biorą udział w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Afinitor wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Rak nerkowokomórkowy

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 śródbłonna naczyniowego).

- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

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.

- Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

- Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

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.

Ze względu na wątpliwości dotyczące stosowanych schematów leczenia, trudno jednoznacznie ustalić na ile wnioskowane wskazanie jest zbieżne ze wskazaniem rejestracyjnym dla leku Afinitor w leczeniu raka nerkowokomórkowego.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia. W związku z powyższym dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania niesystematycznego również nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących wnioskowanej populacji. Tym samym nie było możliwe przeprowadzenie oceny skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania wnioskowanej technologii.

Skuteczność kliniczna

Jak wspomano, nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu po terapii skojarzonej niwolumab + kabozantynib.

Odnalezione dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu w II linii leczenia złośliwego nowotworu nerki dotyczą głównie leczenia po niepowodzeniu terapii lekami z grupy VEGFR-TKI: sunitynibemem, pazopanibemem, aksytynibem lub sorafenibem (Amzal 2017), co nie jest przedmiotem oceny ze względu na historię leczenia wnioskowanej populacji. Ponadto zastosowanie ewerolimusu po sunitynibie, sorafenibie lub pazopanibie stanowi terapię refundowaną, zatem nie mieści się w zakresie ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

Odnaleziono dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu po terapii dwulekowej niwolumab + ipilimumab (Velasco 2019, Hamiech 2020) odnoszące się do stosowania ewerolimusu skojarzonego z lenwatynibem a nie monoterapii ewerolimusem, której dotyczy oceniany wniosek RDTL. Możliwość ekstrapolacji wyników dla terapii skojarzonej ewerolimus+lenwatynib

na monoterapię ewerolimusem jest ograniczona. Jednak w przypadku pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami VEGFR terapia skojarzona ewerolimus + lenwatynib jest skuteczniejsza pod względem przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) niż monoterapia ewerolimusem (ESMO 2019). Zatem u pacjentów uprzednio leczonych schematem niwolumab + ipilimumab, również mogą występować różnice między skutecznością monoterapii ewerolimusem a terapii skojarzonej.

Odnosząc się do I linii leczenia zastosowany schemat nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych (badanie CheckMate 9ER, NCT03141177). 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).

Bezpieczeństwo

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

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla leku Afinitor obejmuje leczenie nerkowokomórkowego raka nerki po niepowodzeniu leczenia anty-VEGF. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji ww. wskazania jako pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimusu w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem dwulekowym: niwolumab + kabozantynib. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, że schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii i jest dopiero w fazie III badań klinicznych (badanie CheckMate 9ER, NCT03141177). 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);
- Zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia wnioskowane wskazanie ma stanowić II linię leczenia nowotworu złośliwego 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 najnowszych wytycznych u pacjentów uprzednio leczonych innym połączeniem inhibitora punktów kontrolnych z inhibitorem kinazy tyrozynowej tj. skojarzeniem pembrolizumabu 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 ewerolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib).

Reasumując, ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do populacji zdefiniowanej przez historię leczenia przedstawioną w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku oraz porównano je z innymi dostępnymi produktami leczniczymi zawierającymi ewerolimus.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 cykli leczenia (90 dni terapii) wynosi: [REDACTED] brutto. Koszt ten jest [REDACTED] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia [REDACTED]

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

W celu oceny wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z oszacowaniem jednego z ekspertów klinicznych liczebność populacji docelowej może wynosić maksymalnie 10 chorych z uwagi na szczególną sytuację kliniczną;
- na podstawie ocenianego wniosku koszt 3 cykli leczenia 1 pacjenta wynosi [REDACTED] brutto.

Mając na uwadze powyższe, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 10 pacjentów przez 3 cykle leczenia wyniesie: [REDACTED] brutto.

Jednakże należy podkreślić, że powyższe oszacowania 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.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 (aktualizacja 2020);
- European Association of Urology (EAU) 2019 (aktualizacja 2020);
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019.

W wytycznych ogólnoeuropejskich nie występuje schemat dwulekowy niwolumab w skojarzeniu z kabozantynibem stosowany w I linii leczenia we wnioskowanej populacji.

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 rakiem jasnokomórkowym nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*, ccRCC) z pośrednim oraz złym rokowaniem 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, ewerolimus lub lenwatynib w połączeniu z ewerolimusem. 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.

W polskich wytycznych PTU 2019 nie wyodrębniono linii leczenia, wskazano, że u pacjentów z pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerki stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi *The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium* (IMDC). Wśród wymienionych terapii rekomendowany jest ewerolimus.

Natomiast wytyczne PTOK 2013 odnoszą się wyłącznie do postępowania po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynibem, pazopanibem lub sorafenibem).

Należy podkreślić, że według zlecenia Ministra Zdrowia wskazanie wnioskowane dotyczy II linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki. W I linii zastosowano połączenie immunoterapii z inhibitorem kinazy tyrozynowej tj. połączenie niwolumabu z kabozantynibem, które nie występuje w odnalezionych wytycznych. W wytycznych ESMO 2020 oraz EAU 2020 u pacjentów uprzednio leczonych połączeniem immunoterapii (pembrolizumab) z TKI (aksytynib) zalecane jest zastosowanie VEGF-TKI. Wydaje się jednak, że zastosowanie wyżej wymienionych rekomendacji do innej kombinacji inhibitora punktów kontrolnych z inhibitorem kinazy tyrozynowej nie znajduje uzasadnienia. Wytyczne ESMO 2019 zalecają zastosowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia w przypadku wystąpienia niepowodzenia terapii TKI zastosowanej w I linii leczenia (m.in. kabozantynib). Jednakże zalecenia ESMO 2019 nie mogą zostać przełożone w sposób bezpośredni na oceniany schemat leczenia, który nie stanowi standardu postępowania w leczeniu nowotworu złośliwego nerki i żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości jego zarekomendowania.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.849.2020.2.AK) oraz z dnia 18.06.2020 (znak pisma: PLD.4530.849.2020.4.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: 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 lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 159/2020 z dnia 29 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 oraz raportu nr OT.422.67.2020 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia po leczeniu niwolumabem i kabozantynibem”, data ukończenia: 23 czerwca 2020 r.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/