



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Aksytynib we wskazaniu:**

I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego

**Ewerolimus we wskazaniu:**

III linia leczenia raka nerkowokomórkowego (ewerolimus)

w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności objęcia refundacją leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: OT.4221.45.2021

Data ukończenia: 24.06.2021 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 (nie dotyczy) 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 2020 poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

**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 (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.695) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2019. poz. 1781).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** : art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2020, poz.695) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2020 r., poz. 1913).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (adverse drug reactions)
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (adverse events)
<b>AHS</b>	Alberta Health Service
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>CADTH</b>	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
<b>ccRCC</b>	rak jasnokomórkowy nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
<b>DGN</b>	dolna granica normy
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>GGN</b>	górną granicę normy
<b>HR</b>	iloraz hazardów (hazard ratio)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
<b>IMDC</b>	International Metastatic RCC Database Consortium
<b>IQR</b>	rozstęp ćwiartkowy (ang. interquartile range)
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KPS</b>	Skala sprawności Karnofskiego
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (life years)
<b>MD</b>	różnica średnich (mean difference)
<b>mRCC</b>	przerzutowy rak nerkowokomórkowy (ang. metastatic renal cell carcinoma)
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
<b>OR</b>	iloraz szans (odds ratio)

<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	rak nerki (ang. renal cell carcinoma);
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria in Solid Tumours
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RB</b>	korzyść względna (relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
<b>RR</b>	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
<b>TKI</b>	inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor)
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 523)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (ang. vascular endothelial growth factor)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>7</b>
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
3.1. Problem zdrowotny.....	8
3.1.1. Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma) .....	8
3.2. Liczebność populacji wnioskowanej.....	10
<b>4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne .....</b>	<b>12</b>
4.1. Charakterystyka ocenianej technologii.....	12
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą .....	15
4.3. Alternatywne technologie medyczne.....	15
<b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>	<b>17</b>
<b>6. Rekomendacje i wytyczne .....</b>	<b>18</b>
6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	18
6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	25
<b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>	<b>27</b>
7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych .....	27
7.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	27
7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	28
7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego.....	28
7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	33
7.2.3. Komentarz Agencji.....	33
<b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>34</b>
8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	34
8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu .....	34
8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych.....	34
<b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>37</b>
<b>10. Źródła.....</b>	<b>40</b>
<b>11. Załączniki.....</b>	<b>42</b>
11.1. Projekt programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” .....	42
11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych.....	52

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2021-05-12  
PLR.4500.16.2021.1.KK

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

- Aksytynib, ewerolimus

we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj.

- Aksytynib w I linii w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)
- Ewerolimus w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)

Typ zlecenia: art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Aksytynib, ewerolimus

Podmiot odpowiedzialny dla ocenianej technologii:

Podmioty odpowiedzialne dla: Inlyta (Pfizer Europe MA EEIG); Afinitor (Novartis Europharm Limited); Everolimus Accord (Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.); Everolimus Stada (STADA Arzneimittel AG); Keytruda (Merck Sharp & Dohme B.V.).

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

- Aksytynib w I linii w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) „
- Ewerolimus w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w ramach Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), pismem z dnia 12 maja 2021 r. znak PLR.4500.16.2021.1.KK (data wpływu do AOTMiT 12.05.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej:

- aksytynib, stosowanej w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) w I linii oraz w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego;
- ewerolimus stosowanej w ramach III linii terapii raka nerkowokomórkowego

w ramach proponowanego Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Zgodnie z proponowaną wersją programu lekowego w I linii aksytynib może być stosowany w połączeniu z embrolizumabem w grupie pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC. Natomiast w monoterapii w III linii aksytynib może być stosowany po „Udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia” w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu wg skali IMDC. Natomiast ewerolimus w monoterapii w III linii może być stosowany po „Udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem *kabozantynibu* lub *niwolumabu* z *ipilimumabem* w 1. linii leczenia oraz *niwolumabu/aksytynibu/kabozantynibu* w 2. Linii leczenia” w grupie pacjentów o pośrednim rokowaniu wg skali IMDC. Schematy dotyczące linii leczenia przedstawiono poniżej.

I linia:

- **aksytynib + pembrolizumab** (pośrednie lub niekorzystne rokowanie)

III linia:

- I linia terapia celowana na VEGF→II linia niwolumab→III linia **aksytynib** (korzystne rokowanie)
- I linia kabozantynib lub niwolumab z ipilimumabem→II linia niwolumab/aksytynib/kabozantynib→III linia **ewerolimus** (pośrednie rokowanie)

W toku niniejszej sprawy wystąpiono o opinie do pięciu ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie opinie od Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej - dr nauk med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesława Bała uwzględnione w niniejszym opracowaniu.

Oceniane wskazania dotyczą leczenia onkologicznego (nowotwory złośliwe), co jest zgodne z priorytetami zdrowotnymi wyszczególnionymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2018 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych.

## 3. Problem decyzyjny

### 3.1. Problem zdrowotny

#### 3.1.1. Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma)

##### Definicja

Rak nerki, czyli 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. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Źródło: Szczeklik 2018

##### Rozpoznanie

W większości przypadków rak nerki przebiega bezobjawowo, co oznacza, że u chorego nie występują dolegliwości bezpośrednio wskazujące na jego obecność. Aktualnie ponad połowę przypadków raka nerkowokomórkowego (40–60%) diagnozuje się na podstawie wyników badań obrazowych przeprowadzanych z innych przyczyn.

Badania wykorzystywane w diagnozie raka nerkowokomórkowego

- badania przedmiotowe – mają ograniczone znaczenie w rozpoznawaniu raka nerki.
- badania laboratoryjne – do najczęściej wykonywanych badań laboratoryjnych należą:
  - stężenie kreatyniny w surowicy;
  - wskaźnik filtracji kłębuszkowej (GFR);
  - stężenie hemoglobiny;
  - odczyn Biernackiego (OB);
  - aktywność fosfatazy zasadowej;
  - aktywność dehydrogenazy mleczanowej (LDH);
  - stężenie wapnia w surowicy krwi z uwzględnieniem poziomu albumin;
- badania obrazowe:
  - ultrasonografia (USG) – pozwala ocenić wielkość guza, obecność czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej bądź żyły głównej, ruchomość guza i nerki w stosunku do struktur sąsiednich, obecność powiększonych węzłów chłonnych;
  - tomografia komputerowa (TK) jamy brzusznej i miednicy z użyciem środka cieniującego – stanowi podstawową metodę oceny stopnia zaawansowania guza nerki; pozwala określić: czynność nerek, wielkość guza, powiększenie węzłów chłonnych, obecność przerzutów do wątroby, jak również obecność nacieku nowotworowego w żyłę główną dolną lub żyłę nerkową;
  - rezonans magnetyczny (MR) w razie przeciwwskazań do podania jodowego środka cieniującego; MR ma szczególne znaczenie przy wykrywaniu przerzutów do nadnercza lub bezpośredniego naciekania nadnercza przez raka;
  - arteriografia nerkowa – dostarcza szczegółowych informacji na temat unaczynienia guza, co jest korzystne w przypadku planowania resekcji dużego guza lub embolizacji tętnicy nerkowej w celu zmniejszenia masy guza;
  - urografia klasyczna – uwidacznia zniekształcenie układu kielichowo-miedniczkowego z guzowatymi cieniami w nerkach.

Źródło: Szczeklik 2018

##### Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, renal -cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największa częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej



i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

Źródło: PTOK 2020

## Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM<sup>1</sup>);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman<sup>2</sup>, 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).

Stopień ryzyka niepomyślnego rokowania ustala się wg skali MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center). Skala MSKCC uwzględnia 5 czynników złego rokowania:

- 1) ocena w skali Karnofsky'ego<sup>3</sup> <80%;
- 2) brak wcześniejszej nefrektomii;
- 3) występowanie niedokrwistości;
- 4) aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy 1,5 x > górnej granicy normy;
- 5) skorygowane stężenie wapnia w surowicy >10 mg/dl.

W zależności od liczby czynników chorego kwalifikuje się go do jednej z 3 kategorii prognostycznych: korzystnego (0 czynników), pośredniego (1-2 czynniki) i niekorzystnego (≥3 czynników) rokowania.

<sup>1</sup> system klasyfikacji stopnia zaawansowania nowotworów złośliwych,

akronim słów: tumour – guz (pierwotny), node – węzeł (chłonny), metastasis – przerzut (odległy), system określa wielkość guza pierwotnego (usytuowanie, zajęcie okolicznych struktur – naciekanie masy nowotworowej), przerzuty w węzłach chłonnych (odległość zmienionych nowotworowo węzłów chłonnych), obecność zmian wtórnych w narządach innych niż pierwotne – przerzuty

<sup>2</sup> skala Fuhrmana wykorzystywana jest wyłącznie w klasyfikacji raków jasnokomórkowych nerki i nie znajduje zastosowania w innych typach histologicznych raka nerki.

Stopień 1 w klasyfikacji oznacza jądra komórkowe najbardziej zbliżone do jąder występujących w prawidłowych komórkach i charakteryzuje się najlepszym rokowaniem. Stopień 4 w skali Fuhrmana oznacza jądra o dużej degeneracji i wiąże się ze złym rokowaniem. Stopnie 2-4 są pośrednimi stadiami zmian histopatologicznych.

<sup>3</sup> D. A. Karnofsky and J. H. Burchenal, "The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer," In: C. M. MacLeod, Ed., Evaluation of Chemotherapeutic Agents, Columbia University Press, New York, 1949, P. 196.

skala sprawności Karnofsky'ego - skala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii, wartości punktowe od 100 do 0 (zgon).

Stopień sprawności	Opis	Stopień sprawności	Opis
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia

Tabela 1. Kategorie rokownicze według MSKCC

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

Źródło: PTOK 2020, Szczeklik 2018

Skala IMDC<sup>4</sup> (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) jest modyfikacją skali MSKCC, została zwalidowana w następujących warunkach: pacjenci z jasnokomórkowym i niejasnokomórkowym przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym, pacjenci poddawani terapii celowanej i immunoterapii inhibitorami punktu kontrolnego (checkpoint inhibitors), w różnych warunkach: pacjenci biorący udział w badaniach klinicznych, pacjenci otrzymujący standardowe leczenie zarówno w ośrodkach środowiskowych, jak i akademickich, w wielu krajach.

Skala obejmuje ocenę 6 parametrów:

- 1) stan sprawności ogólnej w skali Karnofsky'ego,
  - punkt za każdy wynik poniżej 80% - odczuwalne dolegliwości i objawy choroby zasadniczej
- 2) stężenie hemoglobiny,
  - punkt za każdy wynik poniżej dolnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 120 g/L lub 12 g/dl)
- 3) czas od rozpoznania do wystąpienia przerzutów,
  - punkt za czas rozpoznania poniżej jednego roku
- 4) skorygowane stężenia wapnia,
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 10,2 mg/dL)
- 5) liczbę płytek krwi oraz
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około 400 000 komórek/ $\mu$ L)
- 6) liczbę neutrofilii we krwi obwodowej.
  - punkt za każdą wartość powyżej górnej granicy normy (za normę przyjęto w oryginalnym modelu wartość około  $7,0 \times 10^9/L$ )

W zależności od uzyskanego wyniku pacjenci są klasyfikowani do jednej spośród 3 grup rokowniczych: korzystnego, pośredniego oraz niekorzystnego rokowania.

- 0 pkt – korzystne rokowanie z medianą przeżycia 43,2 miesiąca
- 1-2 pkt – pośrednia kategoria rokownicza z medianą przeżycia 22,5 miesiąca
- 3-6 pkt – niekorzystna kategoria rokownicza z medianą przeżycia 7,8 miesiąca

Źródło: PTOK 2020, ESMO 2019, Heng 2009

### 3.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycy Agencji zwrócili się do 5 ekspertów klinicznych z prośbą o wskazanie znanych im danych epidemiologicznych lub szacunków własnych dot. rozpatrywanego problemu decyzyjnego. Odpowiedź uzyskano od 2 ekspertów, Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej - dr nauk med. Emilii Filipczyk-Cisarż oraz dr n. med. Wiesława Bala i te stanowiska włączono do niniejszego opracowania.

Szczegóły opinii znajdują się w tabeli poniżej.

<sup>4</sup> Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826129.

Tabela 2. Opinie ekspertów dotyczące danych epidemiologicznych dla RCC

Wskazanie / Populacja	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, dr nauk med. Emilia Filipczyk-Cisarż</b>				
Pacjenci przyjmujący aksytynib, stosowany w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego	ok. 8000 przyjmujących przedstawiony dublet- 0-jedynie w ramach RDTL	ok. 1875 przyjmujących przedstawiony dublet- 0-jedynie w ramach RDTL	ok. 30%	NCCN ESMO Badanie kliniczne III fazy Keynote-426 „Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for ADVANCED Renal Cell Carcinoma „Brian i Rini et al N. Engl.J.Med. 2019 Mar 21;380(12);1116-1127 Lancet Oncol.2018 Mar; 19(3);405-415 „Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer; a non-randomised open-label, dose finding, and dose expansion phase 1b trial”
Pacjenci przyjmujący aksytynib w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego	0 - jedynie w ramach RDTL	0 - jedynie w ramach RDTL	ok. 30%	Badanie TSIRONIS 2020 NCCN 2020
Pacjenci przyjmujący ewerolimus w ramach III linii terapii raka nerkowokomórkowego	0 - jedynie w ramach RDTL	0 - jedynie w ramach RDTL	ok. 30%	Badanie kliniczne RECORD – 1 NCCN, ESMO
<b>Wskazanie / Populacja</b>	<b>Obecna liczba chorych w Polsce</b>	<b>Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce</b>	<b>Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją</b>	<b>Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi</b>
<b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej, dr n. med. Wiesław Bał</b>				
Pacjenci przyjmujący aksytynib, stosowany w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego	10	2500	60 %	Szacunek własny
Pacjenci przyjmujący aksytynib w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego	0	500	10 %	Szacunek własny. W tym wskazaniu wybierany będzie głównie kabozantynib
Pacjenci przyjmujący ewerolimus w ramach III linii terapii raka nerkowokomórkowego	20	300	50%	Szacunki własne. Niewielka grupa chorych, z pośrednim rokowaniem po 2 liniach leczenia

## 4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

### 4.1. Charakterystyka ocenianej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianych produktów leczniczych

<b>Aksytynib</b>	
<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*</b>	<u>Inlyta 1 mg tabletki powlekane</u> Czerwona, owalna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „1 XNB” na drugiej stronie tabletki). <u>Inlyta 3 mg tabletki powlekane</u> (Czerwona, okrągła tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „3XNB” na drugiej stronie tabletki). <u>Inlyta 5 mg tabletki powlekane</u> (Czerwona, trójkątna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „5XNB” na drugiej stronie tabletki). <u>Inlyta 7 mg tabletki powlekane</u> (Czerwona, romboidalna tabletki powlekana z wytłoczonym napisem „Pfizer” na jednej stronie i „7 XNB” na drugiej stronie tabletki).
<b>Kod ATC</b>	L01XE17
<b>Substancja czynna</b>	<i>Aksytynib</i>
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<b>Produkt Inlyta jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. Renal Cell Carcinoma), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.</b>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	I linia w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) oraz III linia w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego
<b>Droga podania</b>	Doustnie
<b>Dawkowanie w RCC</b>	Zalecana dawka aksytynibu wynosi 5 mg dwa razy na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Aksytynib jest silnym i selektywnym inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów czynnika wzrostu śródbłonna naczyń VEGFR-1, VEGFR-2 i VEGFR-3. Uważa się, że receptory te biorą udział w procesie patologicznej angiogenezy, wzrostu guza i powstawania przerzutów. Wykazano, że aksytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonna, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obogatunkowo przeszczepionego guza aksytynib hamuje fosforylację VEGFR-2, który ulega ekspresji w miejscu docelowym in vivo, oraz powoduje opóźnienie wzrostu guza, regresję i hamowanie przerzutów w wielu eksperymentalnych modelach guzów nowotworowych.
<b>Dopuszczenie do obrotu**</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 wrzesień 2012 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 22 maja 2017
<b>Pembrolizumab</b>	
<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*</b>	Keytruda, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg/ml, 1, fiol. 4 ml,
<b>Kod ATC</b>	L01XC18
<b>Substancja czynna</b>	Pembrolizumab
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<u>Czerniak</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego lub z przerzutami) czerniaka u osób dorosłych. U osób dorosłych produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu adjuwantowym czerniaka stopnia III z zajęciem węzłów chłonnych, po całkowitej resekcji. <u>Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP)</u> Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. TPS, tumour proportion score) wynosi $\geq 50\%$ i nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z pemetreksedem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych, u których nie występują dodatnie wyniki mutacji genu EGFR lub rearanżacja w genie ALK w tkance nowotworowej. Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu płaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca z przerzutami u osób dorosłych. Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo

	<p>zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej z TPS <math>\geq</math> 1%, u których zastosowano wcześniej przynajmniej jeden schemat chemioterapii. U pacjentów z dodatnim wynikiem mutacji genu EGFR lub ALK w tkance nowotworowej, przed podaniem produktu leczniczego KEYTRUDA należy również zastosować terapię celowaną.</p> <p><u>Klasyyczny chłoniak Hodgkina (ang. cHL, classical Hodgkin lymphoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu dorosłych pacjentów oraz dzieci i młodzieży w wieku 3 lat i starszych z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym chłoniakiem Hodgkina po niepowodzeniu autologicznego przeszczepienia komórek macierzystych (ang. ASCT, autologous stem cell transplant), lub po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, gdy ASCT nie jest opcją leczenia.</p> <p><u>Rak urotelialny</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny (patrz punkt 5.1). Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka urotelialnego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatynę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 10.</p> <p><u>Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi (ang. HNSCC, head and neck squamous cell carcinoma)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU) jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu nawrotowego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi z przerzutami lub nieoperacyjnego u osób dorosłych, u których CPS z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi <math>\geq</math> 1.</p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu płaskonabłonkowego raka głowy i szyi nawrotowego lub z przerzutami u osób dorosłych z ekspresją PD-L1 z TPS <math>\geq</math> 50% w tkance nowotworowej i progresją nowotworu w trakcie chemioterapii zawierającej pochodne platyny lub po jej zakończeniu.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy (ang. RCC, renal cell carcinoma)</u></p> <p><b>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksyty nibem jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.</b></p> <p><u>Rak jelita grubego (ang. CRC, colorectal cancer)</u></p> <p>Produkt leczniczy KEYTRUDA w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu pierwszego rzutu raka jelita grubego z przerzutami u osób dorosłych z niestabilnością mikrosatelitarną wysokiego stopnia (ang. MSI-H, microsatellite instability-high) lub z zaburzeniami mechanizmów naprawy uszkodzeń DNA o typie niedopasowania (ang. dMMR, mismatch repair deficient).</p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	I linia w połączeniu z aksyty nibem leczenia raka nerkowokomórkowego
<b>Droga podania</b>	Wlew dożylny
<b>Dawkowanie w RCC</b>	<p>Zalecana dawka produktu leczniczego KEYTRUDA u osób dorosłych to zarówno 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym trwającym 30 minut.</p> <p>Pacjentom powinno się podawać produkt leczniczy KEYTRUDA do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.</p> <p><u>Produkt leczniczy KEYTRUDA w skojarzeniu z aksyty nibem w raku nerkowokomórkowym</u></p> <p>U pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym leczonych produktem leczniczym KEYTRUDA w skojarzeniu z aksyty nibem po informacji dotyczące dawkowania aksyty nibu należy sięgnąć do Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Podczas stosowania w skojarzeniu z pembrolizumabem zwiększenie dawki aksyty nibu powyżej dawki początkowej wynoszącej 5 mg można rozważyć w odstępach co najmniej 6-tygodniowych.</p>
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Produkt leczniczy Keytruda jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym, które wiąże się z receptorem programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) i blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest negatywnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że jest zaangażowany w kontrolowanie odpowiedzi immunologicznej limfocytów T. Produkt leczniczy Keytruda wzmacnia odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedź przeciwnowotworową, poprzez zahamowanie wiązania PD-1 z PD-L1 i PD-L2, które ulegają ekspresji na komórkach prezentujących antygen i mogą ulegać ekspresji na komórkach nowotworowych oraz innych komórkach w mikro środowisku guza.
<b>Dopuszczenie do obrotu**</b>	Data pierwszego pozwolenia: 17.07.2015 data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 24.03.2020,
<b>Ewerolimus</b>	
<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN*</b>	<p>Afinitor 2,5 mg tabletki (Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletko długości około 10,1mm i szerokości około 4,1mm, ze ścietymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem "LCL" na jednej stronie i "NVR" na drugiej).</p> <p>Afinitor 5 mg tabletki (Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletko długości około 12,1mm i szerokości około 4,9mm, ze ścietymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą "5" na jednej stronie i nadrukiem "NVR" na drugiej).</p> <p>Afinitor 10 mg tabletki (Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki o długości około 15,1mm i szerokości około 6,0mm, ze ścietymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczonym napisem "UHE" na jednej stronie i nadrukiem "NVR" na drugiej).</p> <p>Everolimus Accord, 2,5 mg, tabletki (białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 10 x 5 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS po jednej stronie i 2,5 po drugiej stronie).</p>



	<p>Everolimus Accord, 5 mg, tabletki (białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 13 x 6 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS 5 po jednej stronie).</p> <p>Everolimus Accord, 10 mg, tabletki (białe lub prawie białe, owalne, obustronnie wypukłe tabletki (o wymiarach około 16 x 8 mm), z wytłoczonym oznakowaniem E9VS 10 po jednej stronie).</p> <p>Everolimus Stada, 2,5 mg, tabletki (owalne płaskie tabletki koloru białego do złamanej bieli, z wytłoczonym napisem „EVR” na jednej stronie i „2,5” na drugiej, długości około 10 mm i szerokości 4 mm).</p> <p>Everolimus Stada, 5 mg, tabletki (owalne płaskie tabletki koloru białego do złamanej bieli, z wytłoczonym napisem „EVR” na jednej stronie i „5” na drugiej, długości około 12 mm i szerokości 5 mm).</p> <p>Everolimus Stada, 10 mg, tabletki (owalne płaskie tabletki koloru białego do złamanej bieli, z wytłoczonym napisem „EVR” na jednej stronie i „NAT” na drugiej, długości około 15 mm i szerokości 6 mm).</p>
<b>Kod ATC</b>	L01XE10
<b>Substancja czynna</b>	<i>Everolimus</i>
<b>Wskazanie zarejestrowane</b>	<p><b><u>Afinitor</u></b>  <b>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</b>          Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.</p> <p><b><u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u></b>          Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b><u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc</u></b>          Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy</u></b>  <b>Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).</b></p> <p><b>Everolimus Accord</b>  <b>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</b>          Produkt leczniczy Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.</p> <p><b><u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u></b>          Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b><u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego</u></b>          Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy</u></b>  <b>Everolimus Accord jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).</b></p> <p><b>Everolimus Stada</b>  <b>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</b>          Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptorów HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji choroby po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.</p> <p><b><u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u></b>          Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub rozsiańskich nowotworów neuroendokrynnych trzustki o wysokim lub pośrednim stopniu zróżnicowania, u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><b><u>Rak nerkowokomórkowy</u></b>  <b>Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego)</b></p>
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	III linia leczenia raka nerkowokomórkowego
<b>Droga podania</b>	Doustnie

<b>Dawkowanie w RCC</b>	Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i gl kolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywną 1receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje gl kolizę guzów litych in vitro i in vivo. (ChPL Afinitor)
<b>Dopuszczenie do obrotu**</b>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2009 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02 kwietnia 2019 (ChPL Afinitor)

\* Pełne informacje dot. opakowań oraz kodów EAN zawarto w załączniku (rozdz. 11.2)

\*\* Podano datę dopuszczenia do obrotu dla produktu leczniczego, który wg dostępnych danych został dopuszczony najwcześniej spośród ww.

Zarejestrowane wskazania w obrębie leczenia raka nerkowokomórkowego dla aksyty nibu to leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną, natomiast dla ewerolimusu to leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Natomiast dla pembrolizumabu w skojarzeniu z aksyty nibem zarejestrowanym wskazaniem w obrębie leczenia raka nerkowokomórkowego jest leczenie pierwszego rzutu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u osób dorosłych.

Źródło: ChPL Inlyta, ChPL Afinitor. ChPL Everolimus Accord, ChPL Everolimus Stada, ChPL Pembrolizumab

## 4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Substancje czynne aksyty nib oraz ewerolimus nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w omawianych wskazaniach.

## 4.3. Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków stosowanych w I linii w grupie pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC oprócz połączenia aksyty nibu z pembrolizumabem w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wytyczne PTOK 2020 wymieniają: **kabozantynib, połączenie ipilumabu z niwolumabem oraz połączenie aksyty nibu z awelumabem**. Podobne zalecenia występują w wytycznych ESMO 2019, lecz zamiast kabozantynibu rekomendowane jest połączenie **kabozantynibu z niwolumabem**. Wytyczne NCCN 2021 wymieniają połączenie kabozantynibu z niwolumabem, ipilumabu z niwolumabem, **lenwantynibu z pembrolizumabem**, kabozantynib. Natomiast wytyczne AHS 2021 zalecają połączenie ipilumabu z niwolumabem. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

Spośród leków stosowanych w III linii w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu wg skali IMDC oprócz aksyty nibu w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia” wytyczne PTOK 2020 oraz AHS 2021 wymieniają: **kabozantynib**. Wytyczne ESMO 2019 wymieniają jako standardowe leczenie kabozantynib oraz opcjonalnie **ewerolimus** lecz bez podziału na grupy rokownicze. Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

Spośród leków stosowanych w III linii w grupie pacjentów o pośrednim rokowaniu wg skali IMDC oprócz ewerolimusu w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem *kabozantynibu* lub *niwolumabu* z *ipilimumabem* w 1. linii leczenia

oraz *niwolumabu/aktytynibu/kabozantynibu* w 2. Linii leczenia” wytyczne PTOK 2020 ani AHS 2021 nie wymieniają żadnej technologii. Wytyczne ESMO 2019 wymieniają jako standardowe leczenie **kabozantynib**, **niwolumab** lub opcjonalnie **aktytynib** lecz bez podziału na grupy rokownicze oraz bez wyszczególnienia TKI w poprzednich liniach leczenia. Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

Dodatkowo zgodnie z katalogiem chemioterapii w ramach kodu ICD-10 C64 (nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej), aktualnie w Polsce finansowane są następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, tiotepa, topotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid (u dzieci do 18 r.ż.) i gemcytabina (w przypadku nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym).



## 5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie prac nad raportem otrzymano 2 opinie eksperckie, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dodatkowe informacje otrzymane od ekspertów klinicznych

Pytanie	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	dr n. med. Wiesław Bal
Argumenty za zasadnością finansowania <ul style="list-style-type: none"> <li>• aksyty nibu, stosowanego w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego</li> <li>• aksyty nibu w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego</li> <li>• ewerolimusu w ramach III linii leczenia raka nerkowokomórkowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• stworzenie dla chorych jak najlepszych opcji terapeutycznych z wpływem na PFS i OS i możliwość stosowania w kolejnych sekwencjach innych preparatów</li> <li>• możliwość kontynuacji terapii w sekwencji dla chorych w dobrym stanie sprawności i dla tych, którzy uzyskali korzyść na poprzednich terapiach</li> <li>• kolejny lek stwarza możliwość wyboru w zależności co chory otrzymywał poprzednio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• nareszcie nowoczesne i optymalne leczenie dla chorych na raka nerki z pośrednim i złym rokowaniem</li> <li>• alternatywa dla kabozantynibu, nie zwiększa populacji chorych leczonych z powodu raka nerki</li> <li>• opcja leczenia dla niewielej grupy chorych o pośrednim rokowaniu, którzy są w stosunkowo dobrym stanie ogólnym pomimo 2 linii leczenia systemowego</li> </ul>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	„Brak III linii terapii sekwencyjnej”	„Główny problem polega na tym, że dostępne są bardzo ograniczone. Szczególnie dotyczy to chorych z pośredniej i wysokiej grupy ryzyka”
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	„Nie widzę problemów.”	„Z pewnością należy doprecyzować co to jest konsylium multidyscyplinarne decydujące o przeprowadzeniu (lub nie) leczenia chirurgicznego raka nerki. Najlepiej tak, by nie zajmowało to zbyt wiele czasu (np. nie angażowanie konsultantów wojewódzkich lub krajowego). Pozostawienie decyzji konsultantom wydłuża znacząco proces decyzyjny choćby z powodu ich nieobecności-vide program lekowy-leczenie raka piersi). Innych nie dostrzegam.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	„Chorzy w dobrym stanie sprawności.”	„Nie.”
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	„Chorzy w złym stanie sprawności z masywnym rozsiewem.”	„Nie.”
Czy znane są Państwu dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie?	<i>NCCN ESMO Badanie kliniczne III fazy Keynote-426 „Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for ADVANCED Renal Cell Carcinoma „Brian i Rini et al N. Engl.J.Med. 2019 Mar 21;380(12);1116-1127 Lancet Oncol.2018 Mar; 19(3);405-415 „Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cel cancer; a non-randomised open-label, dose finding, and dose expansion phase 1b trial”</i>	<i>NCCN ESMO</i>
Inne uwagi/uwagi do zapisów programu lekowego	„Nie mam.”	„W przypadku np. pojedynczej zmiany w mózgowiu konieczność przeprowadzenia leczenia w postaci RT odracza leczenie systemowe na wiele tygodni co jest dla chorego niewskazane. Ponadto potencjalne łączenie radioterapii i leczenia systemowego w tym immunoterapii nie zwiększa istotnie toksyczności co wiemy np. z leczenia chorych na czerniaki. Poza tym wymóg »stanu bezobjawowego po przeprowadzonym leczeniu« jest zapisem anachronicznym. Jeśli chory po usunięciu/radioterapii pojedynczego przerzutu w mózgowiu lub kanale kręgowym ma niewieleki niedowład to niniejszy zapis wykluczy go z leczenia pomimo doskonałej wydolności wątroby czy nerek.”

## 6. Rekomendacje i wytyczne

### 6.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

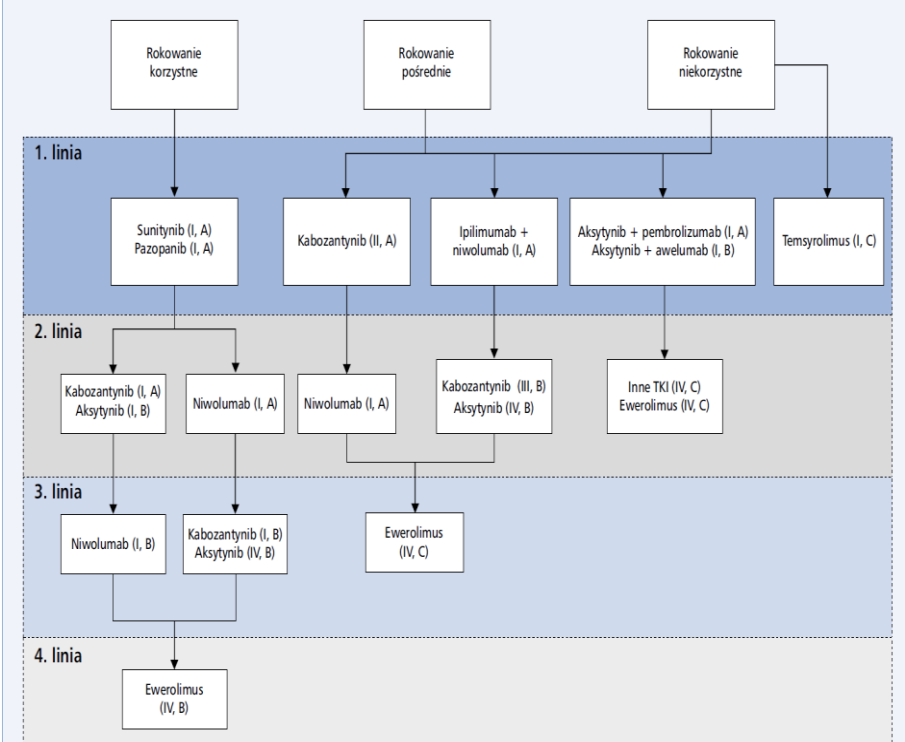
- European Society for Medical Oncology (ESMO) - <http://www.esmo.org/>
- Guidelines International Network - <http://www.g-i-n.net/>
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov)
- Turning Research into Practice (TRIP) - <https://www.tripdatabase.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - <http://www.nice.org.uk/>
- Belgian Health Care Knowledge Centre - <https://kce.fgov.be/>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - <https://www.nhmrc.gov.au/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – <http://www.nccn.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)- <https://ptok.pl/>
- Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO) - <https://pto.med.pl/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach: 25-26 maj 2021 r. Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej. Wykorzystano słowa kluczowe: kidney cancer, renal cell carcinoma, guidelines, consensus. Wyszukiwanie przeprowadzono również przy użyciu uproszczonej strategii wyszukiwania, z wykorzystaniem operatorów logicznych typowych dla wyszukiwarki PubMed oraz Ovid (zastosowano słowa kluczowe dotyczące rodzaju publikacji, omawianej technologii oraz omawianego wskazania), jako dostępu do bazy informacji medycznej Medline oraz Embase.

Do niniejszego opracowania włączono najbardziej aktualne publikacje z lat 2019-2021: wytyczne polskie z 2020 r. (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, *PTOK 2020*), wytyczne europejskie z 2019 r. (*European Society For Medical Oncology, ESMO 2019*), amerykańskie z 2021 r. (*National Comprehensive Cancer Network, NCCN 2021*) oraz kanadyjskie (*Alberta Health Service, AHS 2021*).

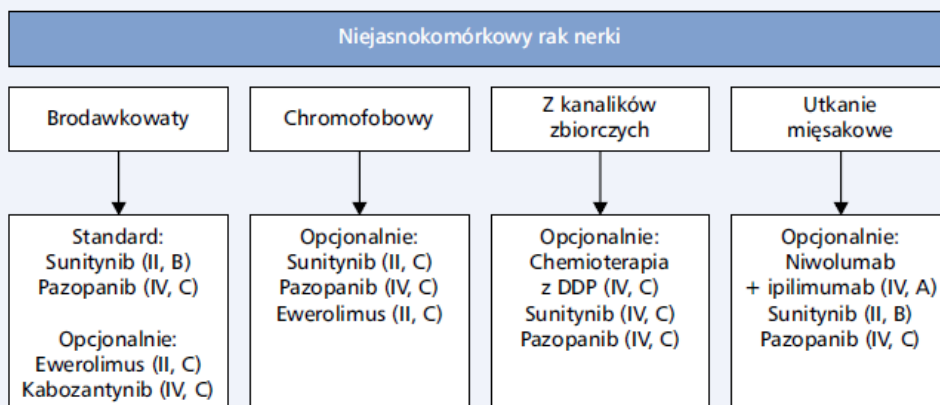
W poniższej tabeli przedstawiono informacje dotyczące leczenia pacjentów z rakiem nerki w I i w kolejnych liniach leczenia.

**Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych w leczeniu raka nerki wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTOK 2020 (Polska)</b></p>	<p><b>Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma) w stadium zaawansowanym:</b></p>  <pre> graph TD     subgraph Prognosis         R1[Rokowanie korzystne]         R2[Rokowanie pośrednie]         R3[Rokowanie niekorzystne]     end      subgraph Line1 [1. linia]         L1_1[Sunitynib (I, A) Pazopanib (I, A)]         L1_2[Kabozantynib (II, A)]         L1_3[Ipilimumab + niwolumab (I, A)]         L1_4[Aksyty nib + pembrolizumab (I, A) Aksyty nib + awelumab (I, B)]         L1_5[Temsirolimus (I, C)]     end      subgraph Line2 [2. linia]         L2_1[Kabozantynib (I, A) Aksyty nib (I, B)]         L2_2[Niwolumab (I, A)]         L2_3[Niwolumab (I, A)]         L2_4[Kabozantynib (III, B) Aksyty nib (IV, B)]         L2_5[Inne TKI (IV, C) Ewerolimus (IV, C)]     end      subgraph Line3 [3. linia]         L3_1[Niwolumab (I, B)]         L3_2[Kabozantynib (I, B) Aksyty nib (IV, B)]         L3_3[Ewerolimus (IV, C)]     end      subgraph Line4 [4. linia]         L4_1[Ewerolimus (IV, B)]     end      R1 --&gt; L1_1     R2 --&gt; L1_2     R2 --&gt; L1_3     R3 --&gt; L1_4     R3 --&gt; L1_5      L1_1 --&gt; L2_1     L1_1 --&gt; L2_2     L1_2 --&gt; L2_2     L1_2 --&gt; L2_3     L1_3 --&gt; L2_4     L1_4 --&gt; L2_5     L1_5 --&gt; L2_5      L2_1 --&gt; L3_1     L2_2 --&gt; L3_2     L2_3 --&gt; L3_2     L2_4 --&gt; L3_3     L2_5 --&gt; L3_3      L3_1 --&gt; L4_1     L3_2 --&gt; L4_1     L3_3 --&gt; L4_1     </pre> <p><b>Leczenie w I linii ccRCC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• U chorych po radykalnym chirurgicznym usunięciu raka nerkowokomórkowego nie zaleca się systemowego leczenia uzupełniającego (I, A).</li> <li>• Leczenie bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem-<math>\alpha</math> nie poprawia czasu przeżycia całkowitego w porównaniu z samym interferonem-<math>\alpha</math> i nie jest postępowaniem z wyboru (I, C).</li> <li>• Sunitynib i pazopanib są lekami o porównywalnej aktywności u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu (I, A).</li> <li>• Sunitynib i pazopanib mają potwierdzoną wartość, jednak u części chorych w pierwszej kolejności należy rozważyć immunoterapie lub immunoterapie w połączeniu z inhibitorami kinaz (I, B).</li> <li>• Aksyty nib w monoterapii nie powinien być stosowany w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (I, A).</li> <li>• Kabozantynib jest bardziej aktywny niż sunitynib w leczeniu chorych na jasnokomórkowego raka nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji, ale nie udowodniono wpływu na czas całkowitego przeżycia (I, A).</li> <li>• Zastosowanie kabozantynibu powinno być rozważane u chorych na raka jasnokomórkowego nerki z grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania z przeciwwskazaniami do terapii opartych na inhibitorach punktów kontrolnych, szczególnie w przypadku konieczności uzyskania szybkiej odpowiedzi (I, B).</li> <li>• Temsirolimus poprawia rokowanie chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania, jednak korzyści kliniczne są bardzo ograniczone w porównaniu z innymi terapiami (I, C).</li> <li>• Zastosowanie skojarzenia niwolumabu i ipilimumabu u chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy pośredniego i niekorzystnego rokowania znamiennie poprawia rokowanie w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji i całkowitego w porównaniu z sunitynibem (I, A).</li> <li>• <u>Skojarzenie pembrolizumabu z aksyty nibem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamiennie poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A).</u></li> </ul> <p><b>Leczenie w III linii ccRCC:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie trzeciej linii powinno być rozważane u chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki w dobrym stanie ogólnym, bez przeciwwskazań do leczenia systemowego (III, A).</li> <li>• Decyzja dotycząca zastosowania czwartej lub kolejnych linii leczenia powinna być podejmowana indywidualnie (IV, C).</li> <li>• Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym stosowaniu inhibitorów wielokinazowych powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii niwolumab (I, B).</li> </ul>

- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu inhibitorem kinazy tyrozynowej i niwolumabem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (I, B).
- U chorych na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po leczeniu inhibitorem wielokinazowym oraz ewerolimusem w leczeniu trzeciej linii można zastosować sorafenib (I, B), kabozantynib (IV, B) lub niwolumab (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie inhibitorem wielokinazowym powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii kabozantynib (IV, B).
- Chorzy na uogólnionego raka jasnokomórkowego nerki po sekwencyjnym leczeniu ipilimumabem z niwolumabem, a następnie kabozantynibem powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).
- Chorzy na uogólnionego jasnokomórkowego raka nerki po sekwencyjnym leczeniu z użyciem skojarzenia inhibitora wielokinazowego i immunoterapii, a następnie kabozantynibu powinni otrzymać w leczeniu trzeciej linii ewerolimus (IV, C).

**Postępowanie w przypadku chorych na zaawansowanego raka niejasnokomórkowego (nie-ccRCC):**



Przedstawiony powyżej algorytm leczenia systemowego dotyczy I linii i jest on zgodny z zaleceniami ESMO. Wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dane, na których można by oprzeć zalecenia dotyczące drugiej linii leczenia systemowego raków nie-ccRCC. Z powodu relatywnie rzadkiego występowania ich reprezentacja w populacjach chorych włączonych do prospektywnych badań klinicznych III fazy była niewieka bądź protokoły całkowicie wykluczały możliwość ich rekrutacji. Z tego względu w przypadkach nie-ccRCC wskazane jest kwalifikowanie chorych do kontrolowanych badań klinicznych. Najwięcej danych w populacji chorych z nie-ccRCC dotyczy stosowania sunitynibu. Dostępne dane sugerują także skuteczność innych leków ukierunkowanych molekularnie (ewerolimus, sorafenib, pazopanib i temsyrolimus), przy czym do większości badań włączano wyłącznie chorych na brodawkowatego lub chromofobowego RCC.

**Poziom i siła dowodów:**

**Siła zaleceń:**

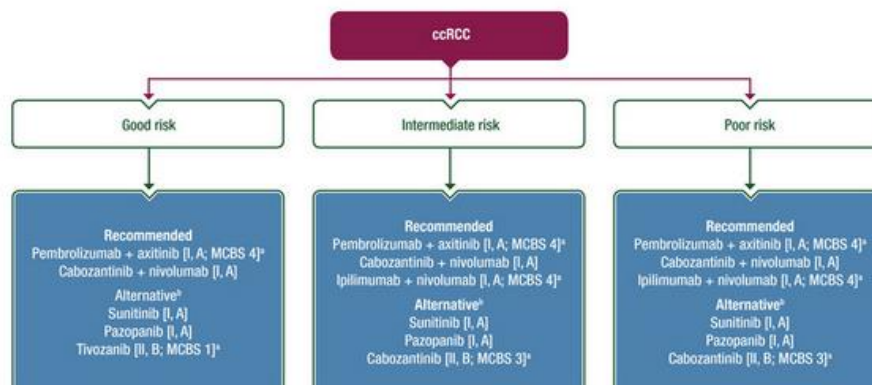
A — wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej; B — wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej; C — wskazania określane indywidualnie.

**Poziom wiarygodności danych:**

I — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją; II — dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych; III — dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych; IV — dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów.

**Zalecenia dotyczące I linii leczenia systemowego raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma):**

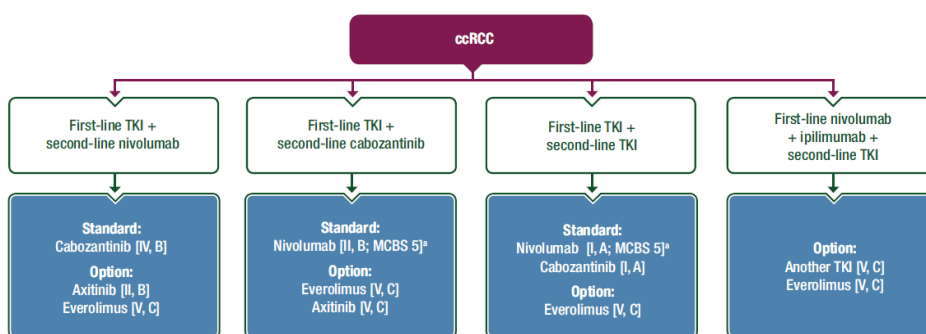
ESMO 2019 (Europa), aktualizacja 2020



**Leczenie w I linii ccRCC:**

- Połączenie kabozantynibu i niwolumabu jest obecnie zalecane jako terapia pierwszego rzutu w leczeniu zaawansowanej choroby [I, A]
- Połączenie pembrolizumabu z aksyty nibem należy rozważyć jako pierwszą opcję terapeutyczną dla pacjentów z zaawansowaną chorobą, niezależnie od podgrup prognostycznych i statusu biomarkera PD-L1 [I, A]. Podczas gdy kombinację ipilumabu z niwolumabem należy rozważyć jako pierwszą linię leczenia u pacjentów z chorobą pośredniego i niskiego ryzyka [I, A].
- Terapia celowana na VEGF jest zalecana u pacjentów, u których pembrolizumab / aksyty nib lub ipilimumab / niwolumab nie są dostępne lub są przeciwwskazane [I, A – II, B].
- Istnieją ograniczone dane dotyczące leczenia po progresji lub nietolerancji połączenia pembrolizumabu z aksyty nibem lub ipilumabu z niwolumabem. TKI VEGF są zalecanym leczeniem dla tych pacjentów [III, B]. W przypadku pierwszego rzutu leczenia systemowego zalecane są leki celowane na VEGF i TKI dla pacjentów wysokiego i średniego ryzyka. Tiwozanib jest zatwierdzony przez EMA dla pacjentów wysokiego ryzyka [II, A]
- Skojarzenie niwolumabu i ipilimumabu jest zalecane u pacjentów średniego i niskiego ryzyka [I, A], ale nie dla grupy wysokiego ryzyka
- Kabozantynib jest zatwierdzony przez EMA jako produkt pacjentów średniego [II, A] i niskiego ryzyka [II, B]

**Zalecenia dotyczące III linii leczenia systemowego raka jasnokomórkowego nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma):**

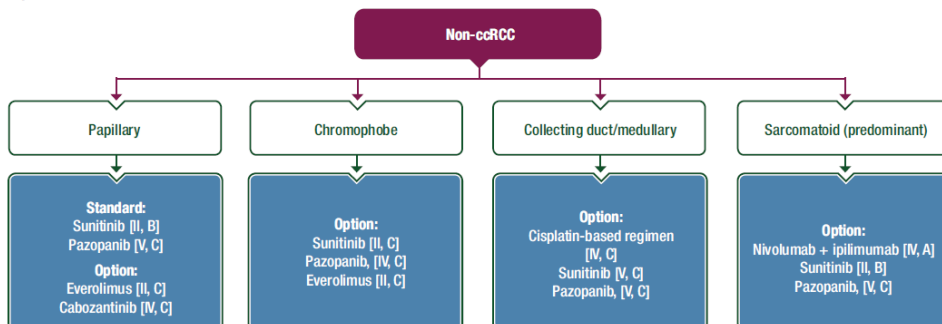


- Punktacja ESMO-MCBS dla nowych terapii/wskaźników zatwierdzonych przez EMA od 1 stycznia 2016 r. Punktacja została obliczona przez Grupę Roboczą ESMO-MCBS i zatwierdzona przez ESMO Guidelines Committee.
- Gdy zalecane leczenie nie jest dostępne lub jest przeciwwskazane.

**Leczenie w III linii ccRCC:**

- U pacjentów już leczonych TKI, a następnie niwolumabem jest zalecany kabozantynib [IV, B], natomiast u pacjentów już leczonych TKI, a następnie kabozantynibem jest zalecany niwolumab [II, B]
- U pacjentów już leczonych dwoma TKI jest zalecany niwolumab [I, A] lub kabozantynib [I, A]
- U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na VEGF oraz inhibitorem mTOR, sorafenib, wykazał aktywność. Można jednak zalecić opcjonalnie niwolumab lub kabozantynib. Wreszcie opcjonalnie można stosować inne TKI lub ponownie to samo TKI u pacjentów leczonych kombinacją: niwolumab + ipilimumab w I linii oraz TKI w II linii [V, C].
- U pacjentów już leczonych dwoma TKI, albo niwolumabem lub kabozantynib są rekomendowane. Jeśli żaden z tych leków nie jest dostępny, ewerolimus pozostaje akceptowalną opcją.
- U pacjentów wcześniej leczonych jednym TKI i niwolumabem, kabozantynib jest zalecany, jeśli jest dostępny. W przypadku jego braku można stosować kabozantynib, ewerolimus lub aksyty nib.
- U pacjentów wcześniej leczonych jednym TKI i kabozantynibem, zalecany jest niwolumab, ewerolimus lub aksyty nib pozostają akceptowalnymi opcjami.
- U pacjentów wcześniej leczonych terapią ukierunkowaną na VEGF i inhibitorem mTOR, sorafenib, wykazał aktywność. Można jednak zalecić niwolumab lub kabozantynib. Następnie kolejne TKI lub ponowne zastosowanie tego samego TKI jest uważane za leczenie opcjonalne.

**Zalecenia dotyczące I linii leczenia systemowego raka niejasnokomórkowego nerki, nie-ccRCC (ang. non clear cell renal cell carcinoma):**





	<p><b>Leczenie w I linii nie-ccRCC:</b></p> <p>Wytyczne zwracają uwagę na ograniczone dane dotyczące leczenia nie-ccRCC. Najwięcej danych w populacji chorych z nie-ccRCC dotyczy stosowania sunitynibu ale sugerują także skuteczność innych leków tj.: ewerolimus, sorafenibu, pazopanibu i temsyrolimusu, przy czym do większości badań włączano chorych na brodawkowatego lub chromofobowego RCC. Po pierwszej linii leczenia brak jest rekomendacji na podstawie dostępnych badań.</p> <p><b>Poziom i siła dowodów:</b></p> <p><b>Siła zaleceń:</b></p> <p>A – silne dowody naukowe świadczące o skuteczności postępowania i znacznej korzyści klinicznej, zdecydowanie uzasadniające postępowanie; B – silne lub umiarkowane dowody świadczące o skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, uzasadniające postępowanie; C - niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyści, które nie przewyższają ryzyka lub wad (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), opcjonalnie; D - umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, generalnie nie są zalecane; E - silne dowody przeciwko skuteczności lub potwierdzające negatywny wpływ, nigdy nie zalecane.</p> <p><b>Poziom wiarygodności danych:</b></p> <p>I - dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego, kontrolowanego, prawidłowo zaplanowanego badania klinicznego (niskie prawdopodobieństwo błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie przeprowadzonych, randomizowanych, homogenicznych badań klinicznych; II – dowody oparte na wynkach randomizowanych badań klinicznych o małej liczbie chorych lub na wynkach z dużych badań klinicznych, co do których istnieje podejrzenie złej metodyki lub na metaanalizie badań z heterogennymi grupami chorych; III - prospektywne badania kohortowe; IV - retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V- badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</p>																									
NCCN 2021 (USA)	<p><b>Zalecenia dotyczące I linii leczenia systemowego przerzutowego lub IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma):</b></p> <table border="1" data-bbox="379 831 1342 1048"> <thead> <tr> <th colspan="4">FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY</th> </tr> <tr> <th>Risk</th> <th>Preferred regimens</th> <th>Other recommended regimens</th> <th>Useful in certain circumstances</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Favorable<sup>a</sup></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib (category 2B)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Active surveillance<sup>c</sup></li> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> </ul> </td> </tr> <tr> <td>Poor/intermediate<sup>a</sup></td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup></li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>U pacjentów z przerzutowym lub IV stopniem zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, wytyczne wymieniają następujące terapie I linii:</p> <p>dla korzystnego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preferowane leczenie: aksyty nib + pembrolizumab, kabozantyn b + niwolumab (kategoria 1), lenwantynib + pembrolizumab (kategoria 1), pazapanib, sunitynib</li> <li>Inne rekomendowane leczenie: aksyty nib + awelumab, kabozantynib (kategoria 2B), ipilumab + niwolumab</li> <li>Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: aktywny nadzór, aksyty nib (kategoria 2B), wysokie dawki interleukiny-2</li> </ul> <p>dla pośredniego lub niekorzystnego ryzyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preferowane leczenie: aksyty nib + pembrolizumab (kategoria 1), kabozantynib + niwolumab (kategoria 1), ipilumab + niwolumab (kategoria 1), lenwantynib + pembrolizumab (kategoria 1), kabozantynib</li> <li>Inne rekomendowane leczenie: aksyty nib + awelumab, pazapanib, sunitynib</li> <li>Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: aksyty nib (kategoria 2B), wysokie dawki interleukiny-2, temsyrolimus</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące kolejnych linii leczenia systemowego przerzutowego lub IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, ccRCC (ang. clear cell renal cell carcinoma):</b></p> <table border="1" data-bbox="379 1503 1342 1682"> <thead> <tr> <th colspan="3">SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY</th> </tr> <tr> <th>Preferred regimens</th> <th>Other recommended regimens</th> <th>Useful in certain circumstances</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cabozantinib (category 1)</li> <li>Nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 1)</li> <li>Lenvatinib + everolimus (category 1)</li> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Everolimus</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Tivozanib<sup>g</sup></li> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup> (category 3)</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2 for selected patients<sup>d</sup> (category 2B)</li> <li>Sorafenib (category 2B)</li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup> (category 2B)</li> </ul> </td> </tr> </tbody> </table> <p>U pacjentów z przerzutowym lub IV stopnia zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, wytyczne wymieniają następujące terapie w kolejnych liniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Preferowane leczenie: kabozantynib (kategoria 1), niwolumab (kategoria 1), ipilumab + niwolumab</li> <li>Inne rekomendowane leczenie: aksyty nib (kategoria 1), lenwantynib + ewerolimus (kategoria 1), aksyty nib + pembrolizumab, ewerolimus, pazopan b, sunityn b, tiwozanib, aksyty nib + awelumab (kategoria 3)</li> <li>Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: bewacyzumab (kategoria 2B), wysokie dawki interleukiny-2 dla wybranych pacjentów (kategoria 2B), sorafenib (kategoria 2B), temsyrolimus (kategoria 2B)</li> </ul> <p><b>Zalecenia dotyczące I linii leczenia systemowego przerzutowego lub IV stopnia zaawansowania niejasnokomórkowego raka nerki, nie ccRCC (ang. non clear cell renal cell carcinoma):</b></p>	FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY				Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances	Favorable <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib (category 2B)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Active surveillance<sup>c</sup></li> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> </ul>	Poor/intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup></li> </ul>	SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cabozantinib (category 1)</li> <li>Nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 1)</li> <li>Lenvatinib + everolimus (category 1)</li> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Everolimus</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Tivozanib<sup>g</sup></li> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup> (category 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2 for selected patients<sup>d</sup> (category 2B)</li> <li>Sorafenib (category 2B)</li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup> (category 2B)</li> </ul>
FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY																										
Risk	Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances																							
Favorable <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Cabozantinib (category 2B)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Active surveillance<sup>c</sup></li> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> </ul>																							
Poor/intermediate <sup>a</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2<sup>d</sup></li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup></li> </ul>																							
SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY																										
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances																								
<ul style="list-style-type: none"> <li>Cabozantinib (category 1)</li> <li>Nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Axitinib (category 1)</li> <li>Lenvatinib + everolimus (category 1)</li> <li>Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>Everolimus</li> <li>Pazopanib</li> <li>Sunitinib</li> <li>Tivozanib<sup>g</sup></li> <li>Axitinib + avelumab<sup>b</sup> (category 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bevacizumab<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>High-dose IL-2 for selected patients<sup>d</sup> (category 2B)</li> <li>Sorafenib (category 2B)</li> <li>Temsirolimus<sup>e</sup> (category 2B)</li> </ul>																								

SYSTEMIC THERAPY FOR NON-CLEAR CELL HISTOLOGY <sup>h</sup>		
Preferred regimens	Other recommended regimens	Useful in certain circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Clinical trial</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib</li> <li>• Everolimus</li> <li>• Lenvatinib + everolimus</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib</li> <li>• Bevacizumab<sup>f</sup></li> <li>• Bevacizumab<sup>f</sup> + erlotinib for selected patients with advanced papillary RCC including hereditary leiomyomatosis and renal cell cancer (HLRCC)</li> <li>• Bevacizumab<sup>f</sup> + everolimus</li> <li>• Erlotinib</li> <li>• Nivolumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Temozolomide<sup>e</sup> (category 1 for poor-prognosis risk group; category 2A for other risk groups)</li> </ul>

Wytyczne zwracają uwagę, że badania kliniczne leków celowanych koncentrowały się głównie na pacjentach z histologią jasnokomórkową ze względu na dużą częstość występowania RCC jasnokomórkowego. Skuteczność leków celowanych w niejasnokomórkowym RCC wymaga zbadania. Najwięcej danych w populacji chorych z nie-ccRCC dotyczy stosowania sunitynibu. Dlatego też rekrutacja do badań klinicznych oraz leczenie sunitynibem są preferowanymi formami leczenia raka nie-ccRCC.

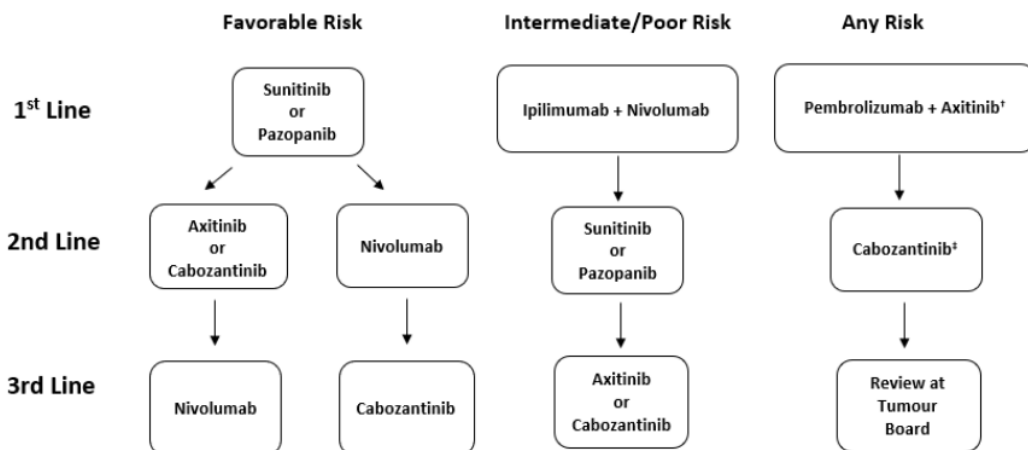
- Preferowane leczenie: rekrutacja do badań klinicznych, sunitynib
- Inne rekomendowane leczenie: kabozantynib, ewerolimus, lenvatinib + ewerolimus
- Leczenie przydatne w pewnych okolicznościach: aksytynib, bewacyzumab, bewacyzumab + erlotynib dla wybranych pacjentów z zaawansowanym rakiem brodawkowatym RCC, w tym dziedziczną leiomiomatozą i rakiem nerkowokomórkowym (HLRCC), bewacyzumab + ewerolimus, erlotynib, niwolumab, pazopan b, temsyrrolimus (kategoria 1 dla grup pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, kategoria 2A dla innych grup ryzyka)

**Poziom i siła dowodów:**

Kategoria 1 – rekomendacja na podstawie dowodu wysokiej jakości (np. randomizowane badania kliniczne), powszechna zgoda wśród członków NCC; Kategoria 2A – rekomendacja na podstawie dowodu o niskiej jakości, powszechna zgoda wśród członków NCC; Kategoria 2B – rekomendacja na podstawie dowodów o niskiej jakości i brak konsensusu wśród członków NCC; Kategoria 3 – rekomendacja na podstawie dowodu o jakiegokolwiek jakości, związana z dużymi rozbieżnościami opinii.

Wszystkie rekomendacje są oznaczone kategorią 2A, chyba, że zaznaczono inaczej.

**Zalecenia dotyczące leczenia systemowego raka nerki w stadium zaawansowanym:**



AHS 2021 (Kanada)

Zaleca się różne metody leczenia w zależności od stopnia ryzyka stwierdzonego u pacjenta. Czynniki ryzyka International mRCC Database Consortium (IMDC) (hiperkalcemia, neutrofilia, trombocytoza, niedokrwistość, stan sprawności Karnofsky'ego <80% i czas od momentu diagnozy do rozpoczęcia leczenia <1 rok) są wykorzystywane do podziału pacjentów na 3 grupy ryzyka.

Pacjenci bez czynników, w porównaniu z 1-2 czynnikami, w porównaniu z 3 lub więcej czynnikami są uznawani odpowiednio za korzystnego, pośredniego i niekorzystnego ryzyka.

**Zalecane sekwencje leczenia w I linii:**

- Aksytynib w połączeniu z pembrolizumabem dla korzystnego ryzyka:

- Pazapan b, sunityn b, dla pośredniego lub niekorzystnego ryzyka:

- Ipilumab w połączeniu z niwolumabem

**Zalecane sekwencje leczenia w III linii:**

dla korzystnego ryzyka:

- po terapii aksytynibem lub kabozantyn bem zaleca się leczenie niwolumabem,

- po terapii niwolumabem zaleca się leczenie **kabozantynibem**,

dla pośredniego lub niekorzystnego ryzyka:

- po terapii sunityn bem lub pazopan bem zaleca się leczenie aksytyn bem lub **kabozantynibem**

	<b>Poziom i siła dowodów:</b> nie podano
<p><b>Skróty:</b> AHS – Alberta Health Service; ccRCC - rak jasnokomórkowy nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma); DGN – dolna granica normy; EMA - European Medicines Agency; ESMO –European Society for Medical Oncology; FDA - Food and Drug Administration; GGN – górna granica normy; IMDC - International Metastatic RCC Database Consortium; MCBS - Magnitude of Clinical Benefit Scale; MSKCC - Memorial Sloan Kettering Cancer Center; mRCC - metastatic renal cell carcinoma; NCCN - National Comprehensive Cancer Network; PTOK –Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; RCC – rak nerki (ang. renal cell carcinoma); RECIST - Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; TKI - tyrosine kinase inhibitor; VEGF - vascular endothelial growth factor; WHO - World Health Organization.</p>	

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają wykorzystanie aksyty nibu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki. Wytyczne PTOK zalecają aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem (siła zaleceń: I, A) lub z awelumabem (siła zaleceń: I, B) w grupach pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Wytyczne ESMO oraz AHS zgodnie rekomendują aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem we wszystkich grupach pacjentów. Natomiast wytyczne NCCN zalecają aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem we wszystkich grupach pacjentów jako leczenie preferowane oraz w połączeniu z awelumabem jako inną technologię rekomendowaną, także we wszystkich grupach pacjentów. W wytycznych PTOK zaznaczono, że skojarzenie pembrolizumabu z aksyty nibem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A).

W III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki wytyczne PTOK zalecają aksyty nib (siła zaleceń: IV, B) w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu po leczeniu sunitynibem lub pazopanibem w I linii oraz niwolumabem w II linii oraz zalecają zastosowanie ewerolimusu (siła zaleceń: IV, C) w grupach pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu po leczeniu kabozantynibem w I linii oraz niwolumabem w II linii lub po leczeniu ipilumabem w połączeniu z niwolumabem w I linii oraz kabozantynibem lub aksyty nibem w II linii.

Zgodnie z wytycznymi ESMO aksyty nib może być stosowany opcjonalnie w III linii leczenia raka jasnokomórkowego po leczeniu TKI w I linii i niwolumabem w II linii. W wytycznych zaznaczono także, że w III linii opcjonalnie można stosować inne TKI lub ponownie to samo TKI u pacjentów leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w I linii oraz TKI w II linii. Natomiast ewerolimus może być stosowany opcjonalnie w III linii leczenia po leczeniu TKI w I linii i niwolumabem w II linii, po leczeniu TKI w I linii oraz kabozantynibem w II linii, po leczeniu TKI w I i II linii oraz po leczeniu niwolumabem w połączeniu z ipilumabem w I linii oraz TKI w II linii.

Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Aksyty nib oraz ewerolimus zostały uwzględnione jako inne technologie rekomendowane lecz bez wskazania linii oraz grup rokowniczych.

Wytyczne AHS zalecają aksyty nib w III linii po leczeniu ipilumabem w połączeniu z niwolumabem w I linii oraz sunitynibem lub pazopanibem w II linii w grupie pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka, lecz nie wymieniają aksyty nibu ani ewerolimusu w zaleceniach dotyczących III linii zgodnie z proponowanym programem lekowym.

Podsumowując, wszystkie analizowane wytyczne zalecają zastosowanie aksyty nibu w połączeniu z pembrolizumabem w I linii we wszystkich grupach rokowniczych. Z wyjątkiem wytycznych PTOK, które ograniczają zastosowanie tego połączenia do grupy pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Natomiast w III linii wg proponowanego programu lekowego aksyty nib oraz ewerolimus są zalecane w wytycznych PTOK (aksyty nib - korzystne rokowanie; ewerolimus – pośrednie rokowanie)\_oraz ESMO (bez podziału na grupy rokownicze).



## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania aksyty nibu w I linii w połączeniu z pembrolizumabem oraz w III linii w monoterapii leczenia raka nerkowokomórkowego (RCC) po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia” oraz ewerolimusu w III linii leczenia RCC po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu/aksty nibu/kabozantynibu w 2. Linii leczenia” przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>, <http://www.pcodr.ca/>, <http://www.health.gov.on.ca/en/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu: 21.06.2021 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: axitinib, everolimus. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (kanadyjskie: CADTH 2020) oraz 2 rekomendacje negatywne (brytyjskie: NICE 2020 oraz irlandzkie: NCPE 2020) dotyczące zastosowania aksyty nibu w połączeniu z pembrolizumabem w I linii leczenia zaawansowanego RCC. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne, tj.: poprawę całkowitego przeżycia, opóźnienie progresji choroby i zapewnienie pacjentom skutecznej opcji leczenia z akceptowalnymi skutkami ubocznymi. W rekomendacjach negatywnych zwraca się głównie uwagę na wysoki koszt terapii. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 6. Rekomendacje refundacyjne dla zastosowania aksyty nibu w połączeniu z pembrolizumabem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego**

Organizacja, rok	Treść i uzasadnienie
<b>CADTH 2020</b>	<p>CADTH rekomenduje warunkowo objęcie finansowaniem pembrolizumabu w połączeniu z aksyty nibem w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC), jeśli spełnione będą następujące warunki:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• poprawa efektywności kosztowej do akceptowalnego poziomu</li> <li>• uwzględnienie wpływu na budżet</li> </ul> <p>Ponadto kwalifikujący się pacjenci powinni być wcześniej nieleczeni w stanie zaawansowanym lub przerzutowym i być w dobrym stanie sprawności. Leczenie pembrolizumabem należy kontynuować do czasu potwierdzenia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności przez maksymalnie 35 cykli (około dwa lata), w zależności od tego, co nastąpi wcześniej. Leczenie aksyty nibem należy kontynuować do progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.</p> <p>Jako uzasadnienie rekomendacji przedstawiono:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• korzyść kliniczną netto wynikającą ze stosowania pembrolizumabu z aksyty nibem w porównaniu z sunitynibem na podstawie statystycznie istotnej i klinicznie znaczącej poprawy przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) z możliwymi do zaakceptowania toksycznościami. Połączenie pembrolizumabu i aksyty nibu jest zgodne z oczekiwaniami pacjenta, ponieważ zapewnia poprawę całkowitego przeżycia, opóźnia progresję choroby i zapewnia pacjentom skuteczną opcję leczenia z akceptowalnymi skutkami ubocznymi.</li> <li>• Proponowany koszt pembrolizumabu z aksyty nibem nie jest opłacalny w porównaniu z sunitynibem. Ponadto potencjalny wpływ pembrolizumabu na budżet może być niedoszacowany i może być istotny dla tej małej populacji pacjentów.</li> </ul>
<b>NCPE 2020</b>	<p>NCPE nie rekomenduje refundacji pembrolizumabu w połączeniu z aksyty nibem w I linii leczenia zaawansowanego RCC i zaznacza, że refundację można rozważyć pod warunkiem poprawy współczynnika efektywności kosztowej w stosunku do istniejących opcji terapeutycznych. Zalecenie to należy rozważyć z uwzględnieniem kryteriów określonych w ustawie o ochronie zdrowia (o cenach i dostawach towarów medycznych) z 2013 r.</p>
<b>NICE 2020</b>	<p>Pembrolizumab z aksyty nibem nie jest zalecany w leczeniu nieleczzonego zaawansowanego RCC u osób dorosłych. Jako uzasadnienie tej decyzji NICE wyjaśnia, że dowody z krótkoterminowych badań klinicznych wskazują, że pembrolizumab z aksyty nibem jest skuteczniejszy niż sunitynib u osób z nieleczonym RCC, ale nie jest pewne, czy istnieje długoterminowa korzyść. Oznacza to, że szacunki dotyczące opłacalności są niepewne. Pembrolizumab z aksyty nibem nie nadaje się do stosowania w ramach Cancer Drugs Fund, ponieważ jest mało prawdopodobne, aby był opłacalny przy obecnej cenie (nawet przy zmniejszonej niepewności dotyczącej jego skuteczności). Pembrolizumab z aksyty nibem nie spełnia kryteriów NICE jako leczenia przedłużającego życie pod koniec życia. Szacunki dotyczące opłacalności przekraczają granicę opłacalności. Dlatego nie zaleca się stosowania pembrolizumabu z aksyty nibem.</p>

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do zastosowania aksytynibu oraz ewerolimusu w III linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zgodnie z proponowaną wersją programu lekowego.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

### 7.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji dowodów naukowych dostarczających informacji na temat ocenianych technologii przeprowadzono wyszukiwanie w bazie Medline (przez PubMed) oraz przeanalizowano piśmiennictwo w odnalezionych wytycznych klinicznych dotyczących rozpatrywanej technologii medycznej i opiniach ekspertów klinicznych. Przeanalizowano również informacje z ChPL ocenianych produktów leczniczych. Przeszukania źródeł informacji medycznych dokonano 18 i 21 czerwca 2021 r.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego

Parametr	Kryteria włączenia	
<b>Populacja</b>	Pacjenci leczeni na raka nerkowokomórkowego (zgodnie z zapisami PL Leczenie raka nerki)	
<b>Interwencja</b>	Interwencje zgodnie z zapisami PL Leczenie raka nerki	
	1. aksytyn b w skojarzeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii (wg zapisów PL w skojarzeniu z pembrolizumabem)	a) brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki b) pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC
	2. aksytyn b w monoterapii w III linii	a) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia; b) korzystne rokowanie według skali IMDC
	3. ewerolimus w monoterapii w ramach III linii	a) udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu/aksytynibu/kabozantynibu w 2. Linii leczenia; b) pośrednie rokowanie według skali IMDC;
<b>Komparatory</b>	nie ograniczono	
<b>Punkty końcowe</b>	PFS, OS, jakość życia, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo	
<b>Typ badań</b>	- ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa: badania RCT dostępne w formie pełnotekstowej - ocena skuteczności praktycznej: badania obserwacyjne (z wyłączeniem opisów przypadków i serii przypadków) - liczebność pacjentów $\geq 10$ - odsetek	
<b>Inne kryteria</b>	- opracowania opublikowane w języku angielskim lub polskim; - badania przeprowadzone u ludzi.	

#### 7.1.2. Opis badań włączonych do analizy

Do analizy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa włączono:

- 1) aksytynib w skojarzeniu z pembrolizumabem w I linii:
  - badanie RCT KEYNOTE-426
- 2) aksytynib w monoterapii w III linii:
  - nie odnaleziono badań
- 3) ewerolimus w monoterapii w ramach III linii:
  - nie odnaleziono badań

## 7.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 7.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego

#### Aksyty nib w skojarzeniu z pembrolizumabem w I linii

##### **Badanie KEYNOTE-426: badanie z grupą kontrolną dotyczące stosowania leczenia skojarzonego u wcześniej nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (na podstawie ChPL Keytruda)**

Skuteczność leczenia skojarzonego pembrolizumabu z aksyty nibem oceniano w badaniu KEYNOTE-426, randomizowanym, wieloośrodkowym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu, z grupą kontrolną przyjmującą aktywne leczenie, z udziałem pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z komponentą raka jasnokomórkowego, niezależnie od statusu ekspresji PD-L1 w tkance nowotworowej ani kategorii grupy ryzyka według modelu prognostycznego opracowanego przez International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC). Z udziału w badaniu wykluczono pacjentów z chorobą autoimmunologiczną lub chorobą wymagającą immunosupresji. Randomizację rozwarstwiono na podstawie kategorii grupy ryzyka (rokowanie korzystne, pośrednie lub niekorzystne) i regionu geograficznego (Ameryka Północna, Europa Zachodnia, reszta świata).

Pacjentów przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do jednej z następujących grup leczenia:

- pembrolizumab w dawce 200 mg dożylnie co 3 tygodnie w skojarzeniu z aksyty nibem podawanym doustnie w dawce 5 mg dwa razy na dobę. U pacjentów tolerujących aksyty nib w dawce 5 mg dwa razy na dobę przez 2 kolejne cykle leczenia (czyli 6 tygodni) bez występowania zdarzeń niepożądanych o nasileniu w stopniu powyżej 2. oraz z dobrze kontrolowanym ciśnieniem krwi nieprzekraczającym  $\leq 150/90$  mmHg dozwolone było zwiększenie dawki aksyty nibu do 7 mg dwa razy na dobę. Na podstawie takich samych kryteriów dozwolone było zwiększenie dawki aksyty nibu do 10 mg dwa razy na dobę. W celu opanowania objawów toksyczności można było przerwać podawanie aksyty nibu lub zmniejszyć dawkę tego leku do 3 mg dwa razy na dobę i następnie do 2 mg dwa razy na dobę.
- sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, następnie 2-tygodniowa przerwa w leczeniu.

Leczenie pembrolizumabem i aksyty nibem prowadzono, dopóki nie stwierdzono progresji choroby na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 lub potwierdzonej przez badacza, dopóki nie wystąpiły niemożliwe do zaakceptowania objawy toksyczności lub maksymalnie przez 24 miesiące. Podawanie pembrolizumabu i aksyty nibu było dozwolone po wykazaniu progresji choroby zgodnie z kryteriami RECIST, jeśli stan kliniczny pacjenta był stabilny i badacz ustalił, że pacjent odnosi korzyści kliniczne. Ocenę stanu zaawansowania nowotworu przeprowadzano na początku badania, po randomizacji w tygodniu 12., następnie co 6 tygodni do tygodnia 54., a następnie co 12 tygodni.

Badania biochemiczne i badania hematologiczne przeprowadzano podczas każdego cyklu.

Ogółem zrandomizowano 861 pacjentów.

Do wyjściowych cech charakterystycznych tej populacji pacjentów należały: mediana wieku 62 lat (zakres: od 26 do 90 lat); 38% badanych w wieku co najmniej 65 lat; 80% pacjentów miało wynik stanu sprawności w skali Karnofskiego (KPS) 90-100 i 20% pacjentów miało wynik KPS 70-80; rozkład pacjentów w grupach ryzyka według kategorii IMDC: 31% rokowanie korzystne, 56% rokowanie pośrednie i 13% rokowanie niekorzystne.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) (ocenił na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1).

Drugorzędowymi punktami końcowymi oceny skuteczności były: odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) i czas trwania odpowiedzi na leczenie (ocenił na podstawie niezależnej analizy centralnej przeprowadzonej w warunkach zaślepienia zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1).

Mediana czasu obserwacji kontrolnej wynosiła 12,8 miesiąca (zakres: od 0,1 do 21,5 miesiąca).

W Tabeli 8 przedstawiono główne wyniki oceny skuteczności pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej.

**Tabela 8. Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 [źródło: ChPL Keytruda]**

Punkt końcowy	Pembrolizumab + Aksytynib n=432	Sunitynib n=429
<b>OS</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie (śmiertelność)	59 (14%)	97 (23%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	Nie uzyskano (NA, NA)	Nie uzyskano (NA, NA)
HR* (95% CI); Wartość p†	0,53 (0,38; 0,74); 0,00005	
<b>PFS‡</b>		
Liczba (%) pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie	183 (42%)	213 (50%)
Mediana w miesiącach (95% CI)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
HR* (95% CI); Wartość p†	0,69 (0,56; 0,84); 0,00012	
<b>Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie</b>		
ORR§ % (95% CI)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Odpowiedź całkowita	6%	2%
Odpowiedź częściowa	53%	34%
Wartość p¶	< 0,0001	
<b>Czas utrzymywania się odpowiedzi na leczenie</b>		
Mediana w miesiącach (zakres)	Nie uzyskano (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Liczba (%#) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 6 miesięcy	161 (88%)	84 (81%)
Liczba (%#) pacjentów z odpowiedzią utrzymującą się przez ≥ 12 miesięcy	58 (71%)	26 (62%)
* Na podstawie stratyfikowanego modelu proporcjonalnego ryzyka Coxa † Na podstawie stratyfikowanego testu logarytmicznych rang (log-rank) ‡ Oceniany na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1 § Dotyczy pacjentów, u których uzyskano potwierdzoną odpowiedź całkowitą lub odpowiedź częściową jako najlepszą obiektywną odpowiedź ¶ Na podstawie metody Miettinena i Nurminena ze stratyfikacją na podstawie grupy ryzyka IMDC i regionu geograficznego # Na podstawie estymatorów Kaplana-Meiera NA = niedostępne		

Po medianie obserwacji wynoszącej 12,8 miesiąca, szacowany odsetek żyjących pacjentów w 12 miesiącu wynosił 89,9% w grupie pembrolizumab+aksytynib i 78,3% w grupie sunitynibu (HR 0,53 [95%CI: 0,38-0,74], p=0,00005). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 15,1 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem i aksytynibem oraz 11,1 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem (HR 0,69 [95%CI: 0,56-0,84], p=0,00012).

Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wynosił 59% (95%CI: 54-64) w grupie pembrolizumab+aksytynib i 36% (95%CI: 31-40) w grupie sunitynibu (p<0,0001).

Na poniższych rycinach przedstawiono krzywe Kaplana-Meiera dla OS i PFS oparte na dodatkowych 4 miesiącach obserwacji.

Liczba pacjentów z:  
Pembrolizumab+Ak  
Sunitynib:

**Rycina 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)\* [źródło: ChPL Keytruda]**

\*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 8 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.

Liczba pacjentów z:  
KEYTRUDA + Ak  
Sunitynib:

**Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (populacja wyodrębniona zgodnie z zaplanowanym leczeniem)\* [źródło: ChPL Keytruda]**

\*Wartość p jest nominalna. W Tabeli 9 podano wartość p dla testu inferencyjnego OS ustaloną na podstawie uzgodnionej wcześniej analizy międzyokresowej w przypadku, gdy osiągnięto poziom istotności statystycznej.

W badaniu KEYNOTE-426 przeprowadzono analizy w podgrupach na podstawie włączenia do badania u pacjentów z ekspresją PD-L1 CPS  $\geq 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=243 (56%) w porównaniu z sunitynibem: n=254 (59%)]; CPS  $< 1$  [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=167 (39%) w porównaniu z sunitynibem: n=158 (37%)] oraz pacjentów z kategorii grupy ryzyka IMDC: z rokowaniem korzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=138 (32%) w porównaniu z sunitynibem: n=131 (31%)], rokowaniem pośrednim [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=238 (55%) w porównaniu z sunitynibem: n=246 (57%)] i rokowaniem niekorzystnym [leczenie skojarzone pembrolizumabu i aksytynibu: n=56 (13%) w porównaniu z sunitynibem: n=52 (12%)]. Korzystny wpływ na przeżycie całkowite (OS) oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) obserwowano niezależnie od poziomu ekspresji PD-L1.

Badanie KEYNOTE-426 nie miało mocy do oceny skuteczności leczenia w poszczególnych podgrupach. W Tabeli 9 zestawiono parametry oceny skuteczności w poszczególnych kategoriach grupy ryzyka IMDC pochodzące z zaplanowanej analizy etapowej.

**Tabela 9. Wyniki oceny skuteczności w badaniu KEYNOTE-426 w zależności od kategorii grupy ryzyka według IDMC [źródło: ChPL Keytruda]**

Punkt końcowy	PEM + AKS N = 432	SUN N = 429	PEM + AKS vs SUN
<b>OS</b>	<b>Odsetek osób z 12-miesięcznym OS, % (95% CI)</b>		<b>HR OS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Rokowanie pośrednie	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Rokowanie niekorzystne	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
<b>PFS</b>	<b>Mediana (95% CI), miesiące</b>		<b>HR PFS (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	17,7 (15,2; NA)	12,7 (11,5; NA)	0,81 (0,53; 1,24)
Rokowanie pośrednie	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Rokowanie niekorzystne	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
<b>Potwierdzony ORR</b>	<b>% (95% CI)</b>		<b>Różnica ORR, % (95% CI)</b>
Rokowanie korzystne	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Rokowanie pośrednie	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Rokowanie niekorzystne	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)
NA – niedostępne ORR - obiektywna odpowiedź na leczenie			

Zaktualizowaną analizę przeżycia całkowitego (OS) przeprowadzono, gdy mediana czasu obserwacji kontrolnej pacjentów wyniosła 16,6 miesiąca (przedział: 0,1 - 26,3 mies.). W czasie przeprowadzania tej analizy współczynnik ryzyka w całej populacji (95% CI) wyniósł 0,59 (0,45; 0,78), w grupie leczenia skojarzonego stwierdzono 84/432 zdarzeń (19,4%), a w grupie leczenia sunitynibem stwierdzono 122/429 zdarzeń (28,4%). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 89,5% (95% CI: 86,2; 92,1) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 78,8% (95% CI: 74,7; 82,4) w przypadku osób stosujących sunitynib.

Odsetek 18-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 81,0% (95% CI: 76,7; 84,6) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksytynibem i 70,7% (95% CI: 65,8; 75,1) w przypadku osób stosujących sunitynib.

W kategorii grupy ryzyka IMDC współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł:

- w grupie z rokowaniem korzystnym 0,94 (95% CI: 0,43; 2,07),
- w grupie z rokowaniem pośrednim 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75),
- w grupie z rokowaniem niekorzystnym 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87).

W zaproponowanym programie lekowym kryterium włączenia jest „pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC”.



Dodatkowo w publikacji Powles 2020 przedstawiono zaktualizowane wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (mediana follow-up 30,6 mies. [IQR 27,2–34,2]). Nadal obserwowano stałą korzyść kliniczną z zastosowania pembrolizumabu i aksytynibu w porównaniu z sunitynibem w zakresie przeżycia całkowitego (mediana nie osiągnięta w przypadku pembrolizumabu i aksytynibu vs 35,7 miesięcy [95%CI: 33,3-nieosiągnięta] w przypadku sunitynibu); HR 0,68 [95%CI: 0,55-0,85],  $p=0,0003$ ) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 15,4 miesięcy [12,7-18,9] vs 11,1 miesięcy [9,1-12,5]; HR 0,71 [0,60-0,84],  $p<0,0001$ ).

W grupie z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym HR dla OS wyniósł 0,63 [95%CI: 0,50-0,81],  $p=0,0001$ , natomiast HR dla PFS 0,69 [95%CI: 0,56-0,84],  $p=0,0002$  (ryciny poniżej).

Do najczęstszych ( $\geq 10\%$  pacjentów w obu grupach) zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub gorszego związanych z leczeniem należało nadciśnienie tętnicze (95 [22%] z 429 pacjentów w grupie pembrolizumab + aksytynib w porównaniu z 84 [20%] z 425 pacjentów w grupie sunitynibu), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (54 [13%] w porównaniu z 11 [3%]) oraz biegunka (46 [13%] w porównaniu z 11 [3%]). Od czasu pierwszej analizy okresowej nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z leczeniem.

Number at risk  
(number censored)  
Pembrolizumab plus axitinib  
Sunitinib

Rycina 3. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (pacjenci z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym) [źródło: Powles 2020]

\*Wartość p jest nominalna

Number at  
(number censored)  
Pembrolizumab plus axi  
Sunitinib

Rycina 4. Krzywa Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji choroby w zależności od grupy leczonej w badaniu KEYNOTE-426 (pacjenci z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym) [źródło: Powles 2020]

\*Wartość p jest nominalna

### Ograniczenia analizy klinicznej i włączonych badań:



- Nie odnaleziono badań dla aksytynibu stosowanego w monoterapii w III linii oraz ewerolimusu stosowanego w monoterapii w III linii spełniających predefiniowane kryteria włączenia. Głównym ograniczeniem wykluczonych badań był brak reprezentatywnej grupy pacjentów z określonym rokowaniem i/lub brak informacji na temat leczenia zastosowanego w I i II liniach leczenia i/lub jego niezgodność z zapisami programu lekowego
- W badaniu KEYNOTE-426 u 82,6% pacjentów przeprowadzono uprzednią nefrektomię.

### 7.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

**Informacje o bezpieczeństwie na podstawie Charakterystyk Produktów Leczniczych, w których substancją czynną jest:**

#### ➤ **Aksytynib**

##### Najczęstsze działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: niedoczynność tarczycy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, krwotok, duszność, kaszel, dysfonia, biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą), wysypka, suchość skóry, ból stawów, ból w kończynie, białkomocz, zmęczenie, astenia, zapalenie błon śluzowych, zmniejszenie masy ciała.

#### ➤ **Aksytynib + pembrolizumab**

##### Najczęstsze działania niepożądane

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: nadczynność tarczycy, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia, ból głowy, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, duszność, kaszel, dysfonia, biegunka, ból brzucha, nudności, wymioty, zaparcia, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka, świąd, bóle mięśniowo-szkieletowe, ból stawów, bóle kończyn, zmęczenie, astenia, gorączka, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi

#### ➤ **Ewerolimus**

##### Najczęstsze działania niepożądane

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

**Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne**

Komunikaty bezpieczeństwa: URPL, EMA, FDA

W dniu 23.06.2021 r. przeprowadzono wyszukiwanie komunikatów dotyczących bezpieczeństwa, na stronach internetowych URPL, EMA oraz FDA. Na stronach URPL, FDA oraz EMA nie zidentyfikowano doniesień dotyczących bezpieczeństwa zastosowania substancji: aksytynib oraz ewerolimus.

### 7.2.3. Komentarz Agencji

W przypadku I linii leczenia dla terapii skojarzonej aksytynibem z pembrolizumabem EMA nie odniosła się do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania w przypadku aksytynibu (stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym), natomiast w przypadku skojarzenia pembrolizumabu i aksytynibu, relację tą uznano za korzystną (wskazanie to jest wskazaniem zarejestrowanym dla produktu leczniczego Keytruda).

W przypadku stosowania aksytynibu i ewerolimusu EMA nie odniosła się do relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania (stosowanie poza wskazaniem rejestracyjnym).

## **8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

### **8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Aktualny stan finansowania, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz Urz. Min. Zdr. 2021.32), został przedstawiony w załączniku 11.2. Produkty lecznicze zawierające oceniane substancje czynne nie są aktualnie finansowane ze środków publicznych we wnioskowanych wskazaniach.

Dodatkowo zgodnie z katalogiem chemioterapii w ramach kodu ICD-10 C64 (nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej), aktualnie w Polsce finansowane są następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosfamid, dakarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, tiotepa, topotekan, winkrystyna, winorelbina, temozolomid (u dzieci do 18 r.ż.) i gemcytabina (w przypadku nowotworów złośliwych wywodzących się z kanalików zbiorczych oraz raków ze zróżnicowaniem mięsakowatym).

### **8.2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu**

W I linii leczenia raka nerkowokomórkowego w grupie pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC, zgodnie z wytycznymi klinicznymi rekomendowane są: połączenie aksytynibu z pembrolizumabem, kabozantynib, połączenie ipilumabu z niwolumabem, połączenie aksytynibu z awelumabem, połączenie kabozantynibu z niwolumabem lub połączenie lenwantynibu z pembrolizumabem. Żadna z powyższych substancji nie jest aktualnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w powyższym wskazaniu, za wyjątkiem pembrolizumabu.

Zgodnie z propozycją programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” w analogicznym do powyższego wskazania oprócz połączenia aksytynibu z pembrolizumabem stosowane mogą być: pazopanib, sunitynib, sorafenib (korzystne lub pośrednie rokowanie), kabozantynib, niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem (pośrednie lub niekorzystne rokowanie), temsyrolimus (niekorzystne rokowanie).

W III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu wg skali IMDC po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w 1. linii leczenia oraz niwolumabem w 2. linii leczenia”, zgodnie z wytycznymi klinicznymi rekomendowany jest kabozantynib lub aksytynib. Substancje te nie są aktualnie finansowane w Polsce ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.

Zgodnie z propozycją programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” w analogicznym do powyższego wskazania oprócz aksytynibu stosowany może być kabozantynib (korzystne rokowanie).

W III linii leczenia raka nerkowokomórkowego w grupie pacjentów o pośrednim rokowaniu wg skali IMDC po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem kabozantynibu lub niwolumabu z ipilimumabem w 1. linii leczenia oraz niwolumabu/akstyynibu/kabozantynibu w 2. Linii leczenia”, zgodnie z wytycznymi klinicznymi jest ewerolimus. Wytyczne ESMO 2019 wymieniają jako standardowe leczenie kabozantynib, niwolumab lub opcjonalnie aksytynib lecz bez podziału na grupy rokownicze oraz bez wyszczególnienia TKI w poprzednich liniach leczenia. Żadna z powyższych substancji nie jest aktualnie finansowana w Polsce ze środków publicznych w powyższym wskazaniu.

Zgodnie z propozycją programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C.64)” w analogicznym do powyższego wskazania nie wymieniono innych substancji oprócz ewerolimus.

### **8.3. Wyniki analizy wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Liczoność populacji docelowej określono na podstawie opinii przekazanych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych. Dawkowanie poszczególnych interwencji uwzględniono na podstawie ChPL dla wskazań najbardziej zbliżonych do ocenianych. W przypadku terapii skojarzonej aksytynibem wraz z pembrolizumabem dawkowanie uwzględniono na podstawie ChPL produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab), dla którego leczenie pacjentów z RCC w ramach I linii leczenia, w skojarzeniu z aksytynibem, jest wskazaniem

zarejestrowanym. Czas stosowania poszczególnych interwencji uwzględniono jako wartość mediany PFS z odnalezionych badań klinicznych: dla skojarzenia aksytynibu z pembrolizumabem na podstawie badania Keynote-426 (Powles 2020), natomiast dla aksytynibu i ewerolimusu stosowanych w ramach III linii leczenia na podstawie publikacji Wells 2017, odpowiednio. W przypadku danych klinicznych dotyczących stosowania aksytynibu i ewerolimusu w III linii leczenia należy zwrócić uwagę, że dane kliniczne dotyczą stosowania tych substancji w ramach III linii leczenia, jednak ścieżka terapeutyczna (wcześniejsze leczenie) nie odpowiada kryteriom kwalifikacji do rozpatrywanego programu lekowego. Koszty poszczególnych substancji czynnych uwzględniono na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ – uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (koszt za mg substancji czynnej szacowano na podstawie wysokości limitu finansowania, dla poszczególnych produktów leczniczych. W przypadku ceny dla ewerolimusu uwzględniono średnią arytmetyczną z cen refundowanych w leczeniu RCC produktów leczniczych – brak danych odnośnie udziałów w rynku). Przyjęto założenie, że 100% oszacowanej populacji docelowej będzie stosować oceniane leczenie (założenie konserwatywne).

Wartości parametrów uwzględnionych w ramach obliczeń przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 10. Oszacowania wydatków płatnika publicznego**

	<b>Aksytynib+Pembrolizumab (I linia leczenia)</b>	<b>Aksytynib (III linia leczenia)</b>	<b>Ewerolimus (III linia leczenia)</b>
<b>Liczebność populacji <sup>a</sup></b>	<b>563 - 1 500 (średnia - 1031)</b>	<b>50</b>	<b>150</b>
<b>Odsetek pacjentów stosujących dane leczenie</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>
<b>A. Dawkowanie</b>	Aksytynib: 5 mg/2xdobę (10 mg/dobę) Pembrolizumab: 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni. Leczenie kontynuuje się do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności.	Aksytynib: 5 mg/2xdobę (10 mg/dobę) Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo jest obserwowana korzyść kliniczna lub do wystąpienia niemożliwych do zaakceptowania objawów toksyczności, których nie można opanować jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi lub poprzez dostosowanie dawki.	10 mg/dobę Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności.
<b>B. Czas leczenia</b>	15,4 miesiąca (469 dni)	5,9 miesiąca (180 dni)	3,7 miesiąca (113 dni)
<b>C. Zużycie substancji czynnej na terapię</b>	Aksytynib: 4 690 mg Pembrolizumab: 4 600 mg	1 800 mg	1 130 mg
<b>D. Koszt za 1 mg substancji czynnej – Obwieszczenie MZ</b>	Aksytyn b: 61,41 PLN Pembrolizumab: 147,87 PLN	61,47 PLN	23,38 PLN
<b>E. Koszt terapii dla jednego pacjenta</b>	Aksytyn b: 288 023,03 PLN Pembrolizumab: 680 191,42 PLN <b>Łącznie: 968 214,45 PLN</b>	110 541,89 PLN	26 416,24 PLN
<b>F. Koszt całkowity, dla oszacowanej populacji</b>	min: 544 620 630 PLN średni: 998 471 455 PLN maks:1 452 321 681 PLN	5 527 094 PLN	3 962 435 PLN

<sup>a</sup> w ramach szacunków uwzględniono liczbę nowych zachorowań w ciągu roku (na podstawie opinii ekspertów, rozdz. 3.2)

**I linia leczenia – aksytynib + pembrolizumab**

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (zakres: 563 – 1 500, średnio: 1 031), koszty aksytynibu i pembrolizumabu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 469 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, łączne koszty związane z objęciem refundacją aksytynibu oraz pembrolizumabu w ramach leczenia I linii pacjentów z rakiem nerki oszacowano średnio na około 998 mln PLN (w tym koszt aksytynibu to około 297 mln PLN, natomiast koszt pembrolizumabu to około 701 mln PLN). Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 968 tys. PLN (aksytynib: 288 tys. PLN, pembrolizumab: 680 tys. PLN). Należy zauważyć, że powyższe szacunki dotyczą kosztu całej terapii trwającej 469 dni, nie są to koszty roczne.

**III linia leczenia – aksytynib**

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (50 pacjentów rocznie), koszty aksytynibu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 180 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, koszty związane z objęciem refundacją aksytynibu w ramach leczenia III linii pacjentów z rakiem nerki oszacowano na około 5,5 mln PLN. Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 111 tys. PLN.

**III linia leczenia – ewerolimus**

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (150 pacjentów rocznie), koszty ewerolimusu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 113 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, koszty związane z objęciem refundacją ewerolimusu w ramach leczenia III linii pacjentów z rakiem nerki oszacowano na około 4 mln PLN. Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 26,4 tys. PLN.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

W związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2021 r. poz. 523), w związku z art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2020 r. poz. 1398, z późn. zm.), pismem z dnia 12 maja 2021 r. znak PLR.4500.16.2021.1.KK (data wpływu do AOTMiT 12.05.2021 r.) Minister Zdrowia przekazał AOTMiT zlecenie dotyczące przygotowania opinii Rady Przejrzystości w sprawie substancji czynnej:

- aksytynib, stosowanej w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1(PD-1) w I linii oraz w monoterapii w III linii leczenia raka nerkowokomórkowego;
- ewerolimus stosowanej w ramach III linii terapii raka nerkowokomórkowego

w ramach proponowanego Programu Lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64).

Oceniane substancje czynne nie były wcześniej przedmiotem oceny Agencji w analizowanym wskazaniu.

### Problem zdrowotny

Rak nerki, czyli 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. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych. Klasyczny rak nerkowokomórkowy (RCC, renal -cell cancer), wywodzący się z kory nerki, stanowi 80% przypadków raka nerki. Największa częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5 : 1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3000, kobiety — około 2000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2500 chorych (odpowiednio: 1500 i 1000 osób).

### Alternatywne technologie medyczne

Spośród leków stosowanych w I linii w grupie pacjentów o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu wg skali IMDC oprócz połączenia aksytynibu z pembrolizumabem w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym wytyczne PTOK 2020 wymieniają: kabozantynib, połączenie ipilumabu z niwolumabem oraz połączenie aksytynibu z awelumabem. Podobne zalecenia występują w wytycznych ESMO 2019, lecz zamiast kabozantynibu rekomendowane jest połączenie kabozantynibu z niwolumabem. Wytyczne NCCN 2021 wymieniają połączenie kabozantynibu z niwolumabem, ipilumabu z niwolumabem, lenwantynibu z pembrolizumabem, kabozantynib. Natomiast wytyczne AHS 2021 zalecają połączenie ipilumabu z niwolumabem. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

Spośród leków stosowanych w III linii w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu wg skali IMDC oprócz aksytynibu w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyń (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz *niwolumabem* w 2. linii leczenia” wytyczne PTOK 2020 oraz AHS 2021 wymieniają: kabozantynib. Wytyczne ESMO 2019 wymieniają jako standardowe leczenie kabozantynib oraz opcjonalnie ewerolimus lecz bez podziału na grupy rokownicze. Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

Spośród leków stosowanych w III linii w grupie pacjentów o pośrednim rokowaniu wg skali IMDC oprócz ewerolimus w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym po „udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem *kabozantynibu* lub *niwolumabu* z *ipilumabem* w 1. linii leczenia oraz *niwolumabu/akstytnibu/kabozantynibu* w 2. Linii leczenia” wytyczne PTOK 2020 ani AHS 2021 nie wymieniają żadnej technologii. Wytyczne ESMO 2019 wymieniają jako standardowe leczenie kabozantynib,



niwolumab lub opcjonalnie aksyty nib lecz bez podziału na grupy rokownicze oraz bez wyszczególnienia TKI w poprzednich liniach leczenia. Wytyczne NCCN nie wyodrębiają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. W ocenianym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce nie są finansowane żadne z powyższych technologii.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna oraz analiza bezpieczeństwa

Do niniejszej analizy włączono 1 badanie RCT KEYNOTE-426, dla leczenia skojarzonego pembrolizumab+aksyty nib. Dla pozostałych dwóch technologii nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia.

Po medianie obserwacji wynoszącej 12,8 miesiąca, szacowany odsetek żyjących pacjentów w 12 miesiącu wyniósł 89,9% w grupie pembrolizumab+aksyty nib i 78,3% w grupie sunitynibu (HR 0,53 [95%CI: 0,38-0,74],  $p=0,00005$ ). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 15,1 miesiąca w grupie leczonej pembrolizumabem i aksyty nibem oraz 11,1 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem (HR 0,69 [95%CI: 0,56-0,84],  $p=0,00012$ ). Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi wyniósł 59% (95%CI: 54-64) w grupie pembrolizumab+aksyty nib i 36% (95%CI: 31-40) w grupie sunitynibu ( $p<0,0001$ ).

Odsetek 12-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 89,5% (95% CI: 86,2; 92,1) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksyty nibem i 78,8% (95% CI: 74,7; 82,4) w przypadku osób stosujących sunitynib.

Odsetek 18-miesięcznych przeżyć całkowitych wyniósł 81,0% (95% CI: 76,7; 84,6) w przypadku osób przyjmujących pembrolizumab w skojarzeniu z aksyty nibem i 70,7% (95% CI: 65,8; 75,1) w przypadku osób stosujących sunitynib.

W kategorii grupy ryzyka IMDC współczynnik ryzyka dla przeżycia całkowitego wyniósł:

- w grupie z rokowaniem korzystnym 0,94 (95% CI: 0,43; 2,07),
- w grupie z rokowaniem pośrednim 0,52 (95% CI: 0,36; 0,75),
- w grupie z rokowaniem niekorzystnym 0,50 (95% CI: 0,29; 0,87).

W zaproponowanym programie lekowym kryterium włączenia jest „pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC”.

Dodatkowo w publikacji Powles 2020 przedstawiono zaktualizowane wyniki dla dłuższego okresu obserwacji (mediana follow-up 30,6 mies. [IQR 27,2–34,2]). Nadal obserwowano stałą korzyść kliniczną z zastosowania pembrolizumabu i aksyty nibu w porównaniu z sunitynibem w zakresie przeżycia całkowitego (mediana nie osiągnięta w przypadku pembrolizumabu i aksyty nibu vs 35,7 miesięcy [95%CI: 33,3-nieosiągnięta] w przypadku sunitynibu); HR 0,68 [95%CI: 0,55-0,85],  $p=0,0003$ ) oraz przeżycia wolnego od progresji choroby (mediana 15,4 miesięcy [12,7-18,9] vs 11,1 miesięcy [9,1-12,5]; HR 0,71 [0,60-0,84],  $p<0,0001$ ).

W grupie z rokowaniem pośrednim i niekorzystnym HR dla OS wyniósł 0,63 [95%CI: 0,50-0,81],  $p=0,0001$ , natomiast HR dla PFS 0,69 [95%CI: 0,56-0,84],  $p=0,0002$ .

Do najczęstszych ( $\geq 10\%$  pacjentów w obu grupach) zdarzeń niepożądanych stopnia 3 lub gorszego związanych z leczeniem należało nadciśnienie tętnicze (95 [22%] z 429 pacjentów w grupie pembrolizumab + aksyty nib w porównaniu z 84 [20%] z 425 pacjentów w grupie sunitynibu), zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (54 [13%] w porównaniu z 11 [3%]) oraz biegunka (46 [13%] w porównaniu z 11 [3%]). Od czasu pierwszej analizy okresowej nie odnotowano żadnych nowych zgonów związanych z leczeniem.

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

I linia leczenia – aksyty nib + pembrolizumab

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (zakres: 563 – 1 500, średnio: 1 031), koszty aksyty nibu i pembrolizumabu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 469 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, łączne koszty związane z objęciem refundacją aksyty nibu oraz pembrolizumabu w ramach leczenia I linii pacjentów z rakiem nerki oszacowano średnio na około 998 mln PLN (w tym koszt aksyty nibu to około 297 mln PLN, natomiast koszt pembrolizumabu to około 701 mln PLN). Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 968 tys. PLN (aksyty nib: 288 tys. PLN, pembrolizumab: 680 tys. PLN). Należy zauważyć, że powyższe szacunki dotyczą kosztu całej terapii trwającej 469 dni, nie są to koszty roczne.

III linia leczenia – aksyty nib

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (50 pacjentów rocznie), koszty aksyty nibu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 180 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, koszty związane z objęciem refundacją aksyty nibu w ramach leczenia III linii

pacjentów z rakiem nerki oszacowano na około 5,5 mln PLN. Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 111 tys. PLN.

### III linia leczenia – ewerolimus

Uwzględniając liczebność populacji docelowej na podstawie opinii ekspertów (150 pacjentów rocznie), koszty ewerolimusu na podstawie Obwieszczenia MZ i długość terapii wynoszącą 113 dni, przy założeniu, że leczenie obejmie wszystkich pacjentów, koszty związane z objęciem refundacją ewerolimusu w ramach leczenia III linii pacjentów z rakiem nerki oszacowano na około 4 mln PLN. Koszt terapii jednego pacjenta oszacowano na około 26,4 tys. PLN.

### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnalezione wytyczne kliniczne zgodnie zalecają wykorzystanie aksyty nibu w połączeniu z przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki 1 (PD-1) w I linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki. Wytyczne PTOK zalecają aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem (siła zaleceń: I, A) lub z awelumabem (siła zaleceń: I, B) w grupach pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Wytyczne ESMO oraz AHS zgodnie rekomendują aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem we wszystkich grupach pacjentów. Natomiast wytyczne NCCN zalecają aksyty nib w połączeniu z pembrolizumabem we wszystkich grupach pacjentów jako leczenie preferowane oraz w połączeniu z awelumabem jako inną technologię rekomendowaną, także we wszystkich grupach pacjentów. W wytycznych PTOK zaznaczono, że skojarzenie pembrolizumabu z aksyty nibem w odniesieniu do sunitynibu u chorych na raka nerkowokomórkowego znamienne poprawia rokowanie w zakresie przeżycia wolnego od progresji i całkowitego, jednocześnie wiążąc się z bardzo niskim ryzykiem braku korzyści z zastosowanego leczenia (I, A).

W III linii leczenia raka jasnokomórkowego nerki wytyczne PTOK zalecają aksyty nib (siła zaleceń: IV, B) w grupie pacjentów o korzystnym rokowaniu po leczeniu sunitynibem lub pazopanibem w I linii oraz niwolumabem w II linii oraz zalecają zastosowanie ewerolimusu (siła zaleceń: IV, C) w grupach pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu po leczeniu kabozantynibem w I linii oraz niwolumabem w II linii lub po leczeniu ipilumabem w połączeniu z niwolumabem w I linii oraz kabozantynibem lub aksyty nibem w II linii.

Zgodnie z wytycznymi ESMO aksyty nib może być stosowany opcjonalnie w III linii leczenia raka jasnokomórkowego po leczeniu TKI w I linii i niwolumabem w II linii. W wytycznych zaznaczono także, że w III linii opcjonalnie można stosować inne TKI lub ponownie to samo TKI u pacjentów leczonych niwolumabem w połączeniu z ipilimumabem w I linii oraz TKI w II linii. Natomiast ewerolimus może być stosowany opcjonalnie w III linii leczenia po leczeniu TKI w I linii i niwolumabem w II linii, po leczeniu TKI w I linii oraz kabozantynibem w II linii, po leczeniu TKI w I i II linii oraz po leczeniu niwolumabem w połączeniu z ipilumabem w I linii oraz TKI w II linii.

Wytyczne NCCN nie wyodrębniają II ani III linii, lecz po I linii wymieniają ogólnie kolejne linie leczenia. Aksyty nib oraz ewerolimus zostały uwzględnione jako inne technologie rekomendowane lecz bez wskazania linii oraz grup rokowniczych.

Wytyczne AHS zalecają aksyty nib w III linii po leczeniu ipilumabem w połączeniu z niwolumabem w I linii oraz sunitynibem lub pazopanibem w II linii w grupie pacjentów pośredniego i niekorzystnego ryzyka, lecz nie wymieniają aksyty nibu ani ewerolimusu w zaleceniach dotyczących III linii zgodnie z proponowanym programem lekowym.

Podsumowując, wszystkie analizowane wytyczne zalecają zastosowanie aksyty nibu w połączeniu z pembrolizumabem w I linii we wszystkich grupach rokowniczych. Z wyjątkiem wytycznych PTOK, które ograniczają zastosowanie tego połączenia do grupy pacjentów o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Natomiast w III linii wg proponowanego programu lekowego aksyty nib oraz ewerolimus są zalecane w wytycznych PTOK (aksyty nib - korzystne rokowanie; ewerolimus – pośrednie rokowanie) oraz ESMO (bez podziału na grupy rokownicze).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 rekomendację pozytywną warunkową (kanadyjskie: CADTH 2020) oraz 2 rekomendacje negatywne (brytyjskie: NICE 2020 oraz irlandzkie: NCPE 2020) dotyczące zastosowania aksyty nibu w połączeniu z pembrolizumabem w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. W rekomendacji pozytywnej zwraca się głównie uwagę na korzyści kliniczne, tj.: poprawę całkowitego przeżycia, opóźnienie progresji choroby i zapewnienie pacjentom skutecznej opcji leczenia z akceptowalnymi skutkami ubocznymi.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do zastosowania aksyty nibu oraz ewerolimusu w III linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego zgodnie z proponowaną wersją programu lekowego.

## 10. Źródła

### Badania pierwotne

- KEYNOTE-426** Rini BI, Atkins MB, Choueiri TK, Thomaïdou D, Rosbrook B, Thakur M, Hutson TE. Time to Resolution of Axitinib-Related Adverse Events After Treatment Interruption in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma. *Clin Genitourin Cancer*. 2021 Apr 5. pii: S1558-7673(21)00082-3. doi: 10.1016/j.clgc.2021.03.019. [Epub ahead of print]
- Powles T, Plimack ER, Soulières D, Waddell T, Stus V, Gafanov R, Nosov D, Pouliot F, Melichar B, Vynnychenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, McDermott RS, Bedke J, Tamada S, Yin L, Chen M, Molife LR, Atkins MB, Rini BI. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):e553.
- Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, Pouliot F, Alekseev B, Soulières D, Melichar B, Vynnychenko I, Kryzhanivska A, Bondarenko I, Azevedo SJ, Borchiellini D, Szczylik C, Markus M, McDermott RS, Bedke J, Tartas S, Chang YH, Tamada S, Shou Q, Perini RF, Chen M, Atkins MB, Powles T; KEYNOTE-426 Investigators. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127. doi: 10.1056/NEJMoa1816714. Epub 2019 Feb 16.
- Atkins MB, Plimack ER, Puzanov I, Fishman MN, McDermott DF, Cho DC, Vaishampayan U, George S, Olencki TE, Tarazi JC, Rosbrook B, Fernandez KC, Lechuga M, Choueiri TK. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):405-415. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30081-0. Epub 2018 Feb 10.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AHS 2021** Alberta Health Service, Clinical Practice Guideline GU-003 – Version 9, <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gu003-renal-cell.pdf> (dostęp: 26.05.2021 r.)
- ESMO 2019** Escudier B. et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 30: 706–720, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz056 <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931157-3> (dostęp: 26.05.2021 r.)
- Aktualizacja ESMO** <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations>  
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/https-admin.esmo.org-esmo-guidelines-genitourinary-cancers-renal-cell-carcinoma-eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2>  
<https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-3>
- NCCN 2021** National Comprehensive Cancer Network, Clinical practice guidelines in oncology. kidney cancer. version 4.2021, [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) (dostęp: 26.05.2021 r.)
- PTOK 2020** Wysocki P i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym [file:///C:/Users/A25CB~1.MRO/AppData/Local/Temp/PTOK\\_C64\\_2020-1.pdf](file:///C:/Users/A25CB~1.MRO/AppData/Local/Temp/PTOK_C64_2020-1.pdf) (dostęp: 26.05.2021 r.)
- CADTH 2020** pCODR EXPERT REVIEW COMMITTEE (pERC) FINAL RECOMMENDATION, [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC\\_fnRec\\_2020-03-31\\_ApprovedpERCChair\\_Post02Apr2020\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10185PembrolizumabRCC_fnRec_2020-03-31_ApprovedpERCChair_Post02Apr2020_final.pdf) (dostęp: 21.06.2021 r.)
- NCPE 2020** Cost-effectiveness of pembrolizumab in combination with axitinib (Keytruda® with Inlyta®) for the first-line treatment of advanced renal cell carcinoma in adults <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2019/08/Pembroaxi-website-summary-HTA-ID-19027-21.12.2020.pdf> (dostęp: 21.06.2021 r.)
- NICE 2020** Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma. *NICE guidance*, 2020, [Pembrolizumab with axitinib for untreated advanced renal cell carcinoma \(nice.org.uk\)](https://www.nice.org.uk/guidance/TA769) (dostęp: 21.06.2021 r.)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Afinitor** Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/afinitor-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 18.06.2021 r.)
- ChPL Cabometyx** Charakterystyka produktu leczniczego Cabometyx [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 18.06.2021 r.)
- ChPL Everolimus Accord** Charakterystyka produktu leczniczego Everolimus Accord <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 18.06.2021 r.)
- ChPL Everolimus Stada** Charakterystyka produktu leczniczego Ewerolimus Stada, <https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public> (dostęp: 18.06.2021 r.)
- ChPL Inlyta** Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta (Aksytynib), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 18.06.2021 r.)



- ChPL Keytruda** Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (Pembrolizumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 18.06.2021 r.)
- ChPL Yervoy** Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (Ipilumab), [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp: 18.06.2021 r.)
- Heng 2009** Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009 Dec 1;27(34):5794-9. doi: 10.1200/JCO.2008.21.4809. Epub 2009 Oct 13. PMID: 19826129.
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 kwietnia 2021 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2021 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-21-kwietnia-2021-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-maja-2021-r> (dostęp: 22.06.2021 r.)
- Szczeklik 2018** Interna Szczeklika 2018, pod red. Gajewski P., Medycyna Praktyczna, Kraków 2018
- Wells 2017** Wells et al. Third-line Targeted Therapy in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. European Urology Volume 71, Issue 2, February 2017, Pages 204-209, <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2016.05.049>.

## 11. Załączniki

### 11.1. Projekt programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Tabela 11. Projekt programu lekowego B.10 „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE	BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU
<b>A. I LINIA LECZENIA RAKA NERKI</b>		
<p><b>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>pazopanib, sunitynib, sorafenib, tiwozanib</i></b>  <b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b>            1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;            2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;            3) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem inhibitorów kinaz - możliwe uprzednie leczenie cytokinami w przypadku <i>pazopanibu</i> i <i>tiwozanibu</i>. W przypadku <i>sorafenibu</i> udokumentowane niepowodzenie leczenia cytokinami;            4) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;            5) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;            6) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);            7) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;            8) Korzystne lub pośrednie rokowanie według skali International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) dla <i>sunitynibu, pazopanibu</i> oraz <i>sorafenibu</i>;            9) Korzystne rokowanie dla <i>tiwozanibu</i>;            10) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;            11) Nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem;            12) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;            13) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z ChPL.            Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>kabozantynib</i></b>  <b>2.1. Kryteria kwalifikacji</b>            1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;            2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p>	<p>Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem</i> w połączeniu z <i>ipilimumabem, pazopanibem, pembrolizumabem</i> w połączeniu z <i>aksyty nibem, sunitynibem, sorafenibem, tiwozanibem</i></b>            1) Badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka nerkowokomórkowego;            2) Morfologia krwi z rozmazem;            3) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;            4) Oznaczenia stężenia kreatyniny;            5) Oznaczenie stężenia bilirubiny;            6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;            7) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginanowej;            8) Oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy <i>kabozantynibu, niwolumabu, pembrolizumabu</i>);            9) Oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy <i>ewerolimusu</i>);            10) Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;            11) Oznaczenie białka w moczu – dla <i>aksyty nibu, kabozantynibu, tiwozanibu</i>;            12) Oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla <i>niwolumabu, pembrolizumabu, tiwozanibu</i>;            13) Oznaczenie antygenu HBs (HbsAg) – dla <i>niwolumabu, pembrolizumabu</i>;            14) Oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla <i>niwolumabu, pembrolizumabu</i>;            15) Oznaczenie stężenia glukozy – dla <i>ipilimumabu</i>;            16) Inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;            17) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;            18) Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;            19) Badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;            20) Badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);</p>

<p>3) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki z wykorzystaniem inhibitorów kinaz;</p> <p>4) Upřednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>5) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (TK) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>6) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>7) Stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>8) Pośrednie lub niekorzystne rokowanie według skali IMDC;</p> <p>9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) Nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem;</p> <p>11) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami dalej ChPL;</p> <p>12) Brak przeciwwskazań do stosowania każdego z leków zgodnie z ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>3. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>temsylolimus</i></b></p> <p><b>3.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego;</p> <p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego raka nerki;</p> <p>4) Stan sprawności 60 lub wyższy wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>5) Niekorzystne rokowanie według skali IMDC;</p> <p>6) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>7) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>8) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL:</p> <p>9) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>10) Brak przeciwwskazań do stosowania leku zgodnie z ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>4. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>pembrolizumab</i> w skojarzeniu z <i>akstyty nibem</i></b></p> <p><b>4.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą jasnokomórkową lub sarkomatyczną;</p> <p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Brak wcześniejszego leczenia farmakologicznego zaawansowanego raka nerki;</p> <p>4) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>5) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p>		<p>21) Elektrokardiogram (EKG);</p> <p>22) Pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>23) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>2. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>temsylolimus</i></b></p> <p>1) Badanie histopatologiczne w celu potwierdzenia raka nerkowokomórkowego;</p> <p>2) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>3) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia kreatyniny;</p> <p>5) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej i alaninowej;</p> <p>7) Oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH);</p> <p>8) Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>9) Oznaczenie poziomu glukozy;</p> <p>10) Oznaczenie poziomu fosfatazy alkalicznej;</p> <p>11) Oznaczenie poziomu cholesterolu;</p> <p>12) Oznaczenie poziomu trójglicerydów;</p> <p>13) Test ciążyowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>14) Badanie KT klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>15) Badanie RTG klatki piersiowej, gdy zmiany w klatce piersiowej są możliwe do oceny tą metodą;</p> <p>16) Badanie KT lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów).</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.</p> <p><b>3. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginowej;</p> <p>7) Oznaczenie białka w moczu – dla <i>akstyty nibu</i>, <i>tiwozanibu</i> i <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>8) Oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla <i>temsylolimus</i> i <i>ewerolimus</i>;</p> <p>9) Elektrokardiogram (EKG) dla <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i>, <i>niwolumabu</i> i <i>ipilimumabu</i>, <i>pembrolizumabu</i>.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) Co 6 tygodni - w przypadku leczenia <i>sunitynibem</i>;</p> <p>2) Co 4 tygodnie - w przypadku leczenia <i>sorafenibem</i>, <i>akstyty nibem</i>, <i>ewerolimusem</i>, <i>temsylolimusem</i>, <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i>, <i>pembrolizumabem</i>;</p> <p>3) Co 3 tygodnie – w fazie leczenia skojarzonego <i>ipilimumabem</i> z <i>niwolumabem</i> oraz co 4 tygodnie – w fazie monoterapii <i>niwolumabem</i>;</p>
--	--	---

<p>6) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;  7) Pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;  8) Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa oraz cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy, nadnerczy lub przysadki adekwatnie leczonych substytucją hormonalną;  9) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z ChPL;  10) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);  11) Negatywny wywiad w kierunku HIV, AIDS;  12) Nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby uniemożliwić leczenie lub maskować działania niepożądane oraz czynnych infekcji wymagających leczenia systemowego;  13) Niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (steroidy wziewne są dozwolone);  14) Nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem;  15) Bez przeciwwskazań do stosowania każdego z leków określonych w aktualnych ChPL.  Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>5. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>niwolumab</i> w skojarzeniu z <i>ipilimumabem</i></b>  <b>5.1. Kryteria kwalifikacji</b>  1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub komponentą sarkomatyczną  2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;  3) Stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;  4) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;  5) Pośrednie lub niekorzystne rokowanie wg skali IMDC;  6) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze wycięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);  7) Nieobecność aktywnych chorób immunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu I, niedoczynności tarczycy (leczona wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczycy niewymagającej leczenia systemowego;  8) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;  9) Niestosowanie systemowych leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (steroidy wziewne są dozwolone);  10) Nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem;  11) Negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;  12) Nieobecność ostrych stanów zapalnych wątroby;  13) Nieobecność przewlekłych stanów zapalnych wątroby, które w opinii lekarza mogą zagrażać bezpieczeństwu terapii <i>niwolumabem</i> lub <i>niwolumabem</i> z <i>ipilimumabem</i>;  14) Nieobecność innych aktywnych schorzeń, które w opinii lekarza mogłyby maskować działania niepożądane <i>niwolumabu</i> i <i>ipilimumabu</i>, jak np. przewlekła biegunka lub ostre zapalenie uchy ków;  15) Brak przebytych poważnych zabiegów operacyjnych w okresie do 28 dni przed włączeniem leczenia;</p>		<p>4) W 5 i 9 tygodniu a następnie co cztery tygodnie w przypadku leczenia <i>pazopanibem</i>;  5) Dodatkowo w 3 i 7 tygodniu w przypadku leczenia <i>pazopanibem</i> dla oznaczeń określonych w punktach 4, 5, 6.  <b>4. Monitorowanie skuteczności leczenia</b>  1) Badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;  2) Badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;  3) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.  Badania wykonuje się:  1) Nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;  2) Badania wykonuje się co 6-12 tygodni lub częściej, jeśli wymaga tego stan kliniczny pacjenta – w przypadku <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i>;  3) Przed zakończeniem:  a) co drugiego kursu leczenia – w przypadku <i>sunitynibu</i>,  b) co trzeciego kursu leczenia – w przypadku <i>pazopanibu</i>, <i>akсыtynibu</i> i <i>ewerolimusu</i>;  4) W chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.  Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.  Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 7 powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.  <b>5. Monitorowanie programu</b>  1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;  2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.  W przypadku pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 7 pkt 1, nie jest wymagane uzupełnianie danych i informacji w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych.</p>
--	--	--

<p>16) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>17) Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</p> <p>18) Nieobecność stanów, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazania do terapii;</p> <p>19) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>20) Bez przeciwwskazań do stosowania każdego z leków określonych w aktualnych ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>6. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku <i>niwolumabu, pembrolizumabu, ipilimumabu</i>- z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);</p> <p>2) W przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami (<math>\leq 5</math>, włączając w to progresję w OUN – do oceny przez lekarza prowadzącego) leczenie miejscowe umożliwia kontynuację terapii o ile pacjent odnosi korzyści kliniczne;</p> <p>3) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek ze stosowanych leków lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4) Ciąża lub karmienie piersią;</p> <p>5) Kobiety w wieku rozrodczym, które nie chcą lub nie są w stanie stosować dopuszczalnej metody antykoncepcji w celu uniknięcia ciąży przez cały okres leczenia oraz przez 5 miesięcy po jego zakończeniu – w przypadku immunoterapii z zastosowaniem <i>ipilimumabu</i>;</p> <p>6) Wystąpienie zagrażającej życiu toksyczności lub toksyczności niższego stopnia, która nawraca pomimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnej ChPL lub w aktualnych zaleceniach Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>7) Utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuację leczenia;</p> <p>8) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>9) W przypadku nietolerancji leczenia inhibitorem kinaz tyrozynowych (<i>pazopanib/sunitynib/sorafenib/tiwozanib</i>) możliwa jest w uzasadnionych przypadkach zmiana terapii na inny lek z tej samej grupy przy czym taka zmiana nie zmienia linii leczenia. Progresja choroby w trakcie leczenia uniemożliwia taką procedurę;</p> <p>10) Klinicznie istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.</p> <p><b>7. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <p>1) Z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
<b>B. II LINIA LECZENIA RAKA NERKI</b>		
<p><b>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej aksyty nib</b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanałków zbiorczych;</p>	<p>Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia aksyty nibem, ewerolimusem, kabozantynibem, niwolumabem,</b></p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p>

<p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Upřednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>4) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1, anty-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>5) Brak wcześniejszego leczenia <i>akstyty nibem</i>;</p> <p>6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR;</p> <p>7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>11) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>12) Bez przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej ewerolimus</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;</p> <p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów i inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anty-PD-1/ PD-L1) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</p> <p>4) Brak wcześniejszego leczenia <i>ewerolimusem</i>;</p> <p>5) Upřednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>10) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>11) Wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;</p> <p>12) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>13) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z ChPL;</p> <p>14) Prawidłowe stężenie glukozy we krwi;</p> <p>15) Niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL;</p> <p>16) Bez przeciwwskazań do stosowania każdego z leków określonych w aktualnych ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>	<p>Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p>	<p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) Oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i>);</p> <p>8) Oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH)- nie dotyczy <i>ewerolimusu</i>;</p> <p>9) Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>10) Oznaczenie białka w moczu – dla <i>akstyty nibu</i> i <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>11) Oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej – dla <i>niwolumabu</i>;</p> <p>12) Oznaczenie antygenu HBS (HbsAg) – dla <i>niwolumabu</i>;</p> <p>13) Oznaczenie przeciwciał anty HCV – dla <i>niwolumabu</i>;</p> <p>14) Inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>15) Test ciążowy u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>16) Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>17) Badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>18) Badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);</p> <p>19) Elektrokardiogram (EKG);</p> <p>20) Pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>21) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) Oznaczenie białka w moczu – dla <i>akstyty nibu</i>, <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>8) Oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla <i>ewerolimusu</i>;</p> <p>9) Elektrokardiogram (EKG) dla <i>kabozantynibu</i>, <i>niwolumabu</i>.</p> <p>Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia <i>akstyty nibem</i>, <i>ewerolimusem</i>, <i>kabozantynibem</i>, <i>niwolumabem</i>.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) Badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</p> <p>2) Badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</p> <p>3) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p>
--	---	---



<p><b>3. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej kabozantynib</b></p> <p><b>3.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;</li> <li>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</li> <li>3) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstąpienie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</li> <li>4) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów lub inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (o aktywności anti-PD-1/ PD-L1, anti-CTLA4) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii z wykorzystaniem cytokin;</li> <li>5) Brak wcześniejszego leczenia kabozantynibem;</li> <li>6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</li> <li>7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze usunięcie przerzutów i /lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>8) Stan sprawności 70-100 wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>9) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>10) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</li> <li>11) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</li> <li>12) Adekwatna wydolność narządowa adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;</li> <li>13) Bez przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</li> </ol> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>4. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej niwolumab</b></p> <p><b>4.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z komponentą raka jasnokomórkowego lub sarkomatyczną;</li> <li>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</li> <li>3) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia systemowego z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (<i>sunitynib, pazopanib, tiwozanib, kabozantynib</i>);</li> <li>4) Brak wcześniejszego leczenia niwolumabem;</li> <li>5) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</li> <li>6) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze radykalne leczenie, o ile utrzymuje się stan bezobjawowy);</li> <li>7) Stan sprawności <math>\geq 70</math> wg skali Karnofsky'ego;</li> <li>8) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</li> <li>9) Nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem zespołu Sjögrena, bielactwa, cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy (leczonej wyłącznie suplementacją hormonalną), łuszczyicy niewymagającej leczenia systemowego;</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>5) Nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</li> <li>6) Przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku aksytynibu i ewerolimusu;</li> <li>7) W chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.</li> </ol> <p>Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.</p> <p>Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 7 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;</li> <li>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</li> </ol>
--	--	--

<p>10) Niestosowanie systemowe leków steroidowych (w dawce przekraczającej 10 mg <i>prednizonu</i> na dobę lub równoważnej dawki innego leku steroidowego) lub leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 14 dni przed rozpoczęciem leczenia (steroidy wziewne są dozwolone);</p> <p>11) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>12) Negatywny wywiad w kierunku HIV lub AIDS;</p> <p>13) Nieobecność istotnych klinicznie objawów toksyczności związanych z uprzednio stosowaną terapią przeciwnowotworową;</p> <p>14) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami ChPL;</p> <p>15) Brak nadwrażliwości na przeciwciała monoklonalne w wywiadzie;</p> <p>16) Nieobecność chorób, które w opinii lekarza stanowią udokumentowane przeciwwskazanie do terapii <i>niwolumabem</i>;</p> <p>17) Bez przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>5. Określenie czasu leczenia w programie</b></p> <p>Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>6. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku według aktualnych kryteriów RECIST (w przypadku <i>niwolumabu</i>, z możliwością potwierdzenia progresji w kolejnym badaniu po upływie przynajmniej 4 tygodni);</p> <p>2) W przypadku oligoprogresji (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami <math>\leq 5</math>, włączając w to progresje w OUN – do oceny przez lekarza prowadzącego) możliwość kontynuowania leczenia po zastosowaniu skutecznego leczenia miejscowego;</p> <p>3) Ciąża i karmienie piersią;</p> <p>4) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub substancję pomocniczą;</p> <p>5) Wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnych ChPL lub zalecaniami Towarzystwa Onkologicznych;</p> <p>6) Utrzymujące się pogorszenie stanu sprawności uniemożliwiające kontynuowanie leczenia;</p> <p>7) Wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia w przypadku <i>ewerolimusu</i>.</p> <p><b>7. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <p>1) Z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
<b>C. III LINIA LECZENIA RAKA NERKI</b>		
<p><b>1. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej <i>kabozantynib</i></b></p> <p><b>1.1. Kryteria kwalifikacji</b></p>	<p>Dawkowanie i modyfikacja dawkowania zgodnie z aktualnymi Charakterystykami Produktu</p>	<p><b>1. Badania przy kwalifikacji do leczenia <i>akсыtynibem</i>, <i>ewerolimusem</i>, <i>kabozantynibem</i></b></p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p>

<p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;</p> <p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz <i>niwolumabem</i> w 2. linii leczenia;</p> <p>4) Brak wcześniejszego leczenia <i>kabozantynibem</i>;</p> <p>5) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>9) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>10) Korzystne rokowanie według skali IMDC;</p> <p>11) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;</p> <p>12) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;</p> <p>13) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;</p> <p>14) Czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie;</p> <p>15) Niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;</p> <p>16) Bez przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.</p> <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p>Ponadto do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którzy byli leczeni kabozantynibem w ramach innego sposobu finansowania terapii, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.</p> <p><b>2. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej aksyty nib</b></p> <p><b>2.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;</p> <p>2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;</p> <p>3) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem terapii celowanej na czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) w 1. Linii leczenia oraz <i>niwolumabem</i> w 2. linii leczenia;</p> <p>4) Brak wcześniejszego stosowania <i>aksyty nibu</i> (w monoterapii lub w połączeniu z innym lekiem);</p> <p>5) Uprzednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;</p> <p>6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;</p> <p>7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);</p> <p>8) Nieobecność innych nowotworów niekontrolowanych leczeniem;</p> <p>9) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>10) Korzystne rokowanie według skali IMDC;</p>	<p>Leczniczego (ChPL) poszczególnych leków.</p>	<p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) Oznaczenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej (LDH) (nie dotyczy <i>kabozantynibu</i>);</p> <p>8) Oznaczenie aktywności hormonu tyreotropowego (TSH) (nie dotyczy <i>ewerolimusu</i>);</p> <p>9) Oznaczenie skorygowanego stężenia wapnia w surowicy;</p> <p>10) Oznaczenie bia ka w moczu – dla <i>aksyty nibu</i> i <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>11) Inne badania laboratoryjne w razie wskazań klinicznych;</p> <p>12) Test ciąży u kobiet w wieku rozrodczym;</p> <p>13) Badanie TK klatki piersiowej i jamy brzusznej;</p> <p>14) Badanie RTG klatki piersiowej – wyłącznie w przypadkach możliwości przeprowadzenia pomiaru zmian chorobowych oraz oceny odpowiedzi na leczenie;</p> <p>15) Badanie TK lub MR mózgu – w przypadku osób z podejrzeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (tj. w przypadku objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego oraz u osób po wcześniejszej resekcji przerzutów);</p> <p>16) Elektrokardiogram (EKG);</p> <p>17) Pomiar ciśnienia tętniczego;</p> <p>18) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.</p> <p><b>2. Monitorowanie bezpieczeństwa leczenia</b></p> <p>1) Morfologia krwi z rozmazem;</p> <p>2) Oznaczenie stężenia hemoglobiny;</p> <p>3) Oznaczenia stężenia kreatyniny;</p> <p>4) Oznaczenie stężenia bilirubiny;</p> <p>5) Oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej;</p> <p>6) Oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej;</p> <p>7) Oznaczenie bia ka w moczu – dla <i>aksyty nibu</i>, <i>kabozantynibu</i>;</p> <p>8) Oznaczenie poziomu cholesterolu i trójglicerydów – dla <i>ewerolimusu</i>;</p> <p>9) Elektrokardiogram (EKG) dla <i>kabozantynibu</i>.</p> <p>Badania wykonuje się co 4 tygodnie - w przypadku leczenia <i>aksyty nibem</i>, <i>ewerolimusem</i>, <i>kabozantynibem</i>.</p> <p><b>3. Monitorowanie skuteczności leczenia</b></p> <p>1) Badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru;</p> <p>2) Badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT;</p> <p>3) Inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.</p> <p>Badania wykonuje się:</p> <p>1) Nie rzadziej niż co 12 tygodni; w przypadku prowadzenia leczenia dłużej niż przez 3 lata badania obrazowe mogą być wykonywane co 6 miesięcy lub w przypadku wystąpienia objawów klinicznych;</p>
---	---	---

<p>11) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;  12) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;  13) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami aktualnej ChPL;  14) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;  15) Niewystępowanie stanów klinicznych, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają włączenie terapii;  16) Bez przeciwwskazań do stosowania leku określonych w aktualnej ChPL.  Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>3. Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej ewerolimus</b>  <b>3.1. Kryteria kwalifikacji</b></p> <p>1) Histologicznie potwierdzone rozpoznanie raka nerkowokomórkowego z wyłączeniem raka z kanalików zbiorczych;  2) Nowotwór w stadium zaawansowanym;  3) Udokumentowane niepowodzenie wcześniejszego leczenia z zastosowaniem <i>kabozantynibu</i> lub <i>niwolumabu</i> z <i>ipilimumabem</i> w 1. linii leczenia oraz <i>niwolumabu/akсыtynibu/kabozantynibu</i> w 2. Linii leczenia;  4) Brak wcześniejszego stosowania <i>ewerolimusu</i>;  5) Upřednie usunięcie guza pierwotnego lub odstępianie od takiej procedury zależnie od decyzji konsylium multidyscyplinarnego;  6) Zmiany możliwe do obiektywnej oceny (wg aktualnej wersji RECIST) w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej RTG lub MR;  7) Nieobecność przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (dopuszczalne wcześniejsze leczenie neurochirurgiczne lub radioterapia, o ile po leczeniu utrzymuje się stan bezobjawowy);  8) Stan sprawności 80-100 wg skali Karnofsky'ego;  9) Pośrednie rokowanie według skali IMDC;  10) Wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;  11) Nieobecność innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych prowadzonym leczeniem;  12) Wykluczenie czynnych zakażeń miejscowych lub ogólnoustrojowych;  13) Nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego;  14) Adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi zgodnie z ChPL;  15) Prawidłowe stężenie glukozy we krwi;  16) Niestosowanie leków z grupy silnych i umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL;  17) Bez przeciwwskazań do stosowania każdego z leków określonych w aktualnych ChPL.  Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p> <p><b>4. Określenie czasu leczenia w programie</b>  Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.</p> <p><b>5. Kryteria wyłączenia z programu</b></p> <p>1) Udokumentowana progresja w trakcie stosowania leku;  2) W przypadku oligoprogresji możliwa jest kontynuacja leczenia, przy zastosowaniu leczenia miejscowego ognisk ulegających progresji i gdy pacjent w ocenie lekarza prowadzącego odniesie korzyść z takiego postępowania (oligoprogresja definiowana jako sytuacja kliniczna, w której nastąpiła progresja ograniczonej liczby miejsc nowotworu z przerzutami (<math>\leq 5</math>, włączając w to progresje w OUN - do oceny przez lekarza</p>		<p>2) Przed zakończeniem co trzeciego kursu leczenia – w przypadku <i>akсыtynibu</i> i <i>ewerolimusu</i>;  3) W chwili wyłączenia z programu, o ile nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby.  Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.  Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST (klasyfikacja RECIST w wersji odpowiedniej dla rodzaju zastosowanego leczenia) lub CHOI.  Monitorowanie skuteczności i bezpieczeństwa leczenia pacjentów, o których mowa w sekcji Świadczeniobiorcy ust. 7 pkt 1, powinno być prowadzone jednakowo jak w przypadku pozostałych pacjentów.</p> <p><b>4. Monitorowanie programu</b></p> <p>1) Przekazywanie do NFZ zakresu informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia;  2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze SMPT, dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;  3) Dane dotyczące monitorowania leczenia należy gromadzić w dokumentacji pacjenta i każdorazowo przedstawiać na żądanie kontrolerom NFZ.</p>
---	--	---

<p>prowadzącego), podczas gdy wszystkie inne przerzuty są kontrolowane przez terapię ogólnoustrojową przez co najmniej 6 miesięcy);</p> <p>3) Wystąpienie objawów nadwrażliwości na którykolwiek lek lub na którąkolwiek substancję pomocniczą;</p> <p>4) Wystąpienie zagrażającej życiu lub nawrotowej toksyczności mimo zastosowania adekwatnego postępowania, zgodnie z zasadami zawartymi w aktualnych ChPL lub zalecaniami Towarzystw Onkologicznych;</p> <p>5) Utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy wg skali Karnofsky'ego;</p> <p>6) Klinicznie istotne pogorszenie stanu ogólnej sprawności.</p> <p>7) Wystąpienie chorób lub stanów, które w opinii lekarza prowadzącego uniemożliwiają prowadzenie leczenia;</p> <p>8) Wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia w przypadku <i>ewerolimusu</i>.</p> <p><b>7. Kontynuacja leczenia pacjentów po zakończeniu finansowania w ramach chemioterapii niestandardowej</b></p> <p>1) Z dniem 1 kwietnia 2018 r. do programu kwalifikowani mogą być pacjenci, których leczenie było finansowane do tego dnia w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>2) Kwalifikacja, o której mowa w pkt 1, dotyczy leczenia tą samą substancją czynną, która była finansowana w ramach programu chemioterapii niestandardowej;</p> <p>3) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, nie muszą spełniać w chwili kwalifikacji innych kryteriów wymaganych do włączenia do programu;</p> <p>4) Pacjenci, o których mowa w pkt 1, kontynuują leczenie w ramach programu do momentu podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o zakończeniu leczenia danym lekiem.</p>		
---	--	--

## 11.2. Wykaz refundowanych technologii medycznych

Tabela 12. Produkty lecznicze zawierające substancje czynne: aksyty nib, ewerolimus i pembrolizumab znajdujące się w załączniku B. Leki dostępne w ramach programu lekowego (Obwieszczenie MZ z dnia 21 kwietnia 2021)

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka	Zawartość opakowania	Numer GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	Oznaczenia załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	PO	WDS [zł]
Axitinibum	Inlyta, tabl. powł., 1 mg	56 szt.	05909991004439	2021-03-01	1 rok 6 miesięcy	1122.0, Aksyty nib	3275,64	3439,42	3439,42	B.10.	Bezpl.	0
Axitinibum	Inlyta, tabl. powł., 5 mg	56 szt.	05909991004460	2021-03-01	1 rok 6 miesięcy	1122.0, Aksyty nib	16374,96	17193,71	17193,71	B.10.	Bezpl.	0
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	05909990711598	<1>2019-07-01/<2>2020-11-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	14580,00	15309,00	8505,00	<1>B.10.; <2>B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	05909990711567	<1>2019-07-01/<2>2020-11-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	10476,00	10999,80	4252,50	<1>B.10.; <2>B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991383596	2019-03-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	8100,00	8505,00	8505,00	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 2,5 mg	30 szt.	05909991383480	2019-03-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	2025,00	2126,25	2126,25	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Accord, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991383565	2019-03-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	4050,00	4252,50	4252,50	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	30 szt.	05909991372538	2019-05-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	4903,20	5148,36	5148,36	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 10 mg	90 szt.	05909991372545	2019-05-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	14709,60	15445,08	15445,08	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	30 szt.	05909991372514	2019-05-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	2451,60	2574,18	2574,18	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Everolimusum	Everolimus Stada, tabl., 5 mg	90 szt.	05909991372521	2019-05-01	3 lata	1086.0, Ewerolimus	7354,80	7722,54	7722,54	B.10.; B.53.	Bezpl.	0
Pembrolizumab um	Keytruda, koncentrat do sporz. roztworu do infuzji, 25 mg/ml	1 fiol. 4 ml	05901549325126	2021-01-01	2 lata	1143.0, Pembrolizumab	14082,64	14786,77	14786,77	B.6.; B.59.	Bezpl.	0