



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 90/2013 z dnia 10 czerwca 2013 r.
w sprawie zasadności finansowania leku Inlyta (aktytynib),
EAN 5909991004439 w ramach programu lekowego
„Leczenie raka nerki aktytynibem (ICD-10 C64)”

Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie leku Inlyta (aktytynib), EAN 5909991004439 w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki aktytynibem (ICD-10 C64)”.

Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Inlyta (aktytynib), EAN 5909991004439 w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami lub wielokinazowymi inhibitorami tyrozyny w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie pod warunkiem uzyskania ceny progowej na poziomie ██████████, gwarantującej osiągnięcie progu koszt - użyteczności względem innych inhibitorów VEGF. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka uznając go za niewystarczający do spełnienia warunku uzyskania finansowania.

Uzasadnienie

Rada stwierdza, że w II linii leczenia raka nerkowo komórkowego aktytynib ma nieco lepszą skuteczność kliniczną niż sorafenib, przy podobnym profilu bezpieczeństwa. Ocena w odniesieniu do everolimusu jest niepewna ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących obie technologie lekowe.

Rekomendacje światowe (ASCO, ECCO, EAU, ESMO) zalecają aktytynib jako wartościową i innowacyjną opcję terapeutyczną w leczeniu zaawansowanego raka nerki.

Jednocześnie Rada podkreśla, że ze względu na dość krótki czas obecności leku w praktyce klinicznej oraz niewielką ilość badań bezpośrednio porównujących aktytynib z aktywnymi komparatorami należy rozważyć ponowną ocenę produktu leczniczego przed wydaniem kolejnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Inlyta (aktytynib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., EAN 5909991004439
- Inlyta (aktytynib) tabl. powł. 5 mg, 56 szt., EAN 5909991004460



w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki aktytynibem (ICD-10 C64)” zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 19 marca 2013 r. znak: MZ-PLA-460-17027-2/MA/13 (data wpływu do AOTM 20 marca 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Inlyta (aktytynib) tabl. powł. 1 mg, 56 szt., kod EAN: 5909991004439

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% wszystkich nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią natomiast około 85-90% guzów mięsistych nerki.

Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w 2008 roku w Polsce wyniósł 9,6 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Wśród osób obojga płci większość zgonów przypada po 65. r.ż. (60% u mężczyzn, 70% u kobiet). Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów nerki wykazują liniowy związek z wiekiem. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym.

Wg danych KRN w 2010 r. w Polsce na raka nerki zachorowało 4 644 osób, a zmarło 2 528.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Aktytynib 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 aktytynib silnie hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonna, zależne od VEGF. W naczyniach krwionośnych obcogatunkowo przeszczepionego guza aktytynib 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.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na miejsce terapii aktytynibem w procesie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (II linia leczenia) jako najważniejsze komparatory należy uznać technologie finansowane właśnie w tej linii leczenia. W Polsce są nimi sorafenib, ewerolimus, pazopanib.

Skuteczność kliniczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją. Jedno badanie bezpośrednio porównywało aktytynib (AXI) i sorafenib (SOR) w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną – badanie AXIS. Pozostałe 2 zidentyfikowane badania wykorzystano do wykonania porównania pośredniego AXI vs. EVE (badanie TARGET – SOR vs. PLC i badanie RECORD-1 – EVE vs. PLC).

Ponadto w analizie klinicznej podmiotu przedstawiono wyniki 5 badań opisowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo AXI w populacji chorych z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.

Porównanie skuteczności: aksytynib vs. sorafenib

Wyniki analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny dotyczący porównania AXI z SOR wskazują na występowanie istotnych statystycznie (IS) różnic pomiędzy obiema grupami w zakresie (podane wyniki odnoszą się do oceny wykonanej przez IRC (Niezależny Komitet Oceniający progresję choroby w badaniu AXIS), chyba że zaznaczono inaczej) wydłużenia mediany przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie chorych leczonych AXI względem grupy chorych leczonych SOR.

W przypadku wyodrębnienia subpopulacji ze względu na wcześniejsze leczenie wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść AXI w grupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami i sunitynibem. Nie wykazano różnic w przypadku pacjentów leczonych wcześniej bewacyzumabem i temsyrolimusem. Należy jednak zaznaczyć, że grupy pacjentów po wcześniejszym leczeniu BEV i TEM były bardzo nieliczne. Uzyskane wyniki korespondują z treścią zaproponowanego programu lekowego, w którym AXI podawany jest po niepowodzeniu leczenia cytokinami i sunitynibem; są one następujące:

[Redacted text block]

- mediana czasu odpowiedzi na leczenie (czas od pierwszej odpowiedzi na leczenie do progresji choroby lub zgonu) była niewiele dłuższa w grupie AXI niż w grupie SOR, ale w publikacji z badania nie podano informacji dotyczącej istotności statystycznej wyniku;
- w grupie chorych leczonych AXI czas do nasilenia objawów choroby (czas od randomizacji do zgonu, progresji choroby lub pogorszenia objawów choroby mierzonego według kwestionariuszy Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-15 lub Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index-Disease Related Symptoms) był istotnie statystycznie dłuższy niż w grupie chorych leczonych SOR.

Nie wykazano IS różnicy pomiędzy grupami przyjmującymi AXI i SOR w zakresie następujących punktów końcowych: mediana przeżycia całkowitego;

[Redacted text block]

Dane dotyczące jakości życia zebrane zostały w ramach badania AXIS z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D.

Porównanie skuteczności: aksytynib vs. ewerolimus

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Bezpieczeństwo stosowania

W analizie Wnioskodawcy bezpieczeństwo stosowania AXI względem SOR oceniono na podstawie badania AXIS (porównanie bezpośrednie).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Zgodnie z aktualną ChPL najważniejszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi zgłaszanymi u pacjentów otrzymujących AXI były: tętnicze epizody zatorowe i zakrzepowe, żylnie epizody zatorowe i zakrzepowe, krwotok (w tym krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok mózgowy i krwioplucie), perforacja przewodu pokarmowego i powstawanie przetoki, przełom nadciśnieniowy i zespół tylnej odwracalnej encefalopatii.

Najczęstsze działania niepożądane ($\geq 20\%$) obserwowane po leczeniu aksytynibem to: biegunka, nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, dysfonia, nudności, zmniejszenie apetytu oraz erytrodystezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono komunikatów Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) ani Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[Redacted]

AXI vs. SOR

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

AXI vs. EVE

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni, do których AOTM wystąpiła z prośbą o przekazanie stanowisk, nie wnieśli uwag do zapisów projektu lekowego „LECZENIE RAKA NERKI AKSYTYNIBEM (ICD-10 C 64)”.

W treści programu nie zostały podane kryteria wyłączenia pacjenta z programu, chociaż jak stanowią zapisy części B programu „Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.” W programie opisano natomiast kryteria zakończenia udziału w programie.

W kryteriach kwalifikacji do programu znalazł się zapis mówiący o kwalifikacji pacjentów, u których wcześniej prowadzono leczenie z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, pazopanib). Należy jednak zaznaczyć że dostępne badanie dotyczy jedynie pacjentów, u których wcześniej zastosowano sunitynib.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia

Odnaleziono pozytywne rekomendacje kliniczne EAU 2013, ESMO 2012, NCCN 2013 oraz częściowo pozytywne ASCO/ECCO 2008 i AHS 2012.

Odnaleziono negatywne rekomendacje refundacyjne SMC 2013 i NICE 2013.

Dodatkowe uwagi Rady

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.



Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-OT-4351-2/2013, „Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)”, 29 maja 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Stanowisko przedstawione w trakcie posiedzenia w dniu 10.06.2013r.