

Opinia nr 67/2019

z dnia 14 sierpnia 2019 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 poz. 784, z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Tym samym wybrany sposób postępowania nie koresponduje ze standardem zalecanym przez wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu.

Ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii oparto w głównej mierze na 1 badaniu RCT METEOR, w którym porównywano skuteczność kabozantynibu (KAB) i ewerolimusu (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF. Należy podkreślić, że populacja w badaniu METEOR była szersza niż oceniana, a pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Nie podano odsetka pacjentów ≥ 3 linii leczenia. W ramach badania wyodrębniono także subpopulację pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1 i stanowili oni 4,3% (14 osób) pacjentów w ramieniu EWE i 5,4% pacjentów w ramieniu KAB (18 osób). Większość z tych pacjentów (12/14 osób w grupie EWE i 16/18 osób w grupie KAB) otrzymywała anty-PD-1/PD-L1 w drugiej lub kolejnych liniach leczenia. Oceniany wniosek dotyczy populacji leczonej

niwolumabem w ramach II linii. Zatem zastosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-PD-1/PD-L1 (w tym niwolumabu) w II linii leczenia w badaniu koresponduje z analizowanym wnioskiem.

Zgodnie z wynikami badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia pacjentów z grupy EWE w porównaniu do grupy KAB w subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia oraz leczonej uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty-PD-1/PD-L1. Natomiast różnicę taką na niekorzyść EWE vs KAB zaobserwowano dla populacji ogólnej badania. Czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, a także po uprzednim leczeniu anty-PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie krótszy w grupie EWE niż w grupie KAB. Wyniki dotyczące mediany przeżycia całkowitego (OS) i czasu do wystąpienia progresji choroby (PFS) są gorsze w grupie EWE vs KAB zarówno w subpopulacji po anty-PD-1/PD-L1, jak i w populacji ogólnej badania.

Natomiast w badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie EWE niż w grupie KAB. Jednak różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

W zakresie oceny profilu bezpieczeństwa wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego w grupie EWE w porównaniu do grupy KAB. Jednocześnie w grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

Ponadto odnaleziono badanie Stukalin 2018, oceniające skuteczność EWE w IV linii leczenia raka nerki. Zgodnie z wynikami badania mediana OS dla EWE wyniosła 12,8 miesiąca, zaś mediana PFS 3,6 miesiąca.

Należy także podkreślić, iż ograniczeniem przeprowadzonej analizy jest brak badań bezpośrednio porównujących ewerolimus z aksytynibem, zalecanym przez wytyczne do zastosowania w ocenianym wskazaniu.

Mając na uwadze powyższe, wnioskowany w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej sposób leczenia nie jest postępowaniem optymalnym, zapewniającym najlepsze efekty terapii, w związku z czym Prezes Agencji nie znajduje uzasadnienia dla jego finansowania ze środków publicznych.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1372, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi 2–3% nowotworów złośliwych i jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Częściej występuje u mężczyzn, a szczyt zachorowań obserwuje się między 60 a 70 rokiem życia. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2016 roku w Polsce odnotowano 5134 nowych zachorowań (3134 u mężczyzn i 2000 u kobiet) oraz 2637 zgonów (odpowiednio, 1682 i 955) spowodowanych RCC.

Zgodnie z badaniem EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w III linii leczenia raka nerki, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem, należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozantynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Powyższe koresponduje z opinią eksperta klinicznego, który także wskazał kabozantynib i aksytynib jako potencjalne leczenie w ocenianym wskazaniu.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, niwolumab i temsyrolimus oraz będący przedmiotem oceny ewerolimus.

Z przyjętego w Polsce schematu leczenia raka nerki, wynika, iż terapia raka nerki w ramach funkcjonującego programu lekowego może odbywać się w jednej, dwóch lub trzech liniach leczenia. Aktualny wniosek dotyczy ścieżki leczenia, w której w I linii stosowano sunitynib, a następnie niwolumab. Schemat leczenia wg tej ścieżki kończy się na niwolumabie i nie przewiduje terapii III linii.

Zgodnie z treścią aktualnie refundowanego programu lekowego ewerolimus może być zastosowany w przypadku udokumentowanego niepowodzenia wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów (sunitynibu, sorafenibu lub pazopanibu) stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Jednocześnie sunitynib może być stosowany wyłącznie w I linii leczenia, sorafenib wyłącznie w II linii leczenia (po niepowodzeniu immunoterapii z zastosowaniem interferonu alfa lub w przypadku przeciwwskazań do jej dalszego stosowania) a pazopanib zarówno w I jak i w II linii leczenia (po niepowodzeniu lub w przypadku przeciwwskazań do interferonu alfa).

Reasumując, zapisy programu lekowego dopuszczają możliwość stosowania ewerolimusu w III linii leczenia, ale wyłącznie po niepowodzeniu leczenia interferonem alfa w pierwszej linii leczenia oraz sorafenibem lub pazopatenibem w drugiej linii leczenia.

Zatem biorąc pod uwagę powyższe, fakt iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) oraz wytyczne kliniczne i opinię eksperta klinicznego, dotyczące aktywnego leczenia raka nerki jako technologię alternatywną dla ewerolimusu w III linii przyjęto zatem kabozantynib i aksytynib, a w IV linii – najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best supportive care* BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywny inhibitorem mTOR (kinazy seroninowo-treoninowej). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). W efekcie zostaje zaburzona translacja i synteza białek, oraz działanie

rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1, które biorą udział w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), który nasila wzrost i namnażanie komórek guza, hamuje również glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

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

- Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

- Nowotwory neuroendokrynne trzustki

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

- Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym..

Wskazanie wnioskowane ocenianej technologii jest zbieżne ze wskazaniem zarejestrowanym, zgodnie z którym lek 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 śródbłonna naczyniowego).

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

Do analizy klinicznej włączono 2 badania:

- METEOR (opisane w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Escudier 2018, Del Vecchio 2018, Powles 2018) – randomizowane, międzynarodowe, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy III, w układzie grup równoległych. W badaniu oceniano kabozantynib (KAB) w porównaniu z ewerolimusem (EWE) u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF. Mediana okresu obserwacji wynosiła dla KAB: 18,7 mies. (dla OS i bezpieczeństwa) i 11,4 mies. (dla PFS i ORR), a dla EWE: 18,8 mies. (dla OS i bezpieczeństwa) i 11,5 mies. (dla PFS i ORR). Hipoteza badania: superiority dla KAB. Liczba pacjentów wynosiła łącznie 653 osoby, w grupie KAB n=330, w grupie EWE n=328. Liczba pacjentów z ≥ 2 liniami leczenia wynosiła w grupie KAB n=95, w grupie EWE n=99. Ryzyko błędu systematycznego w badaniu oceniono wg Cochrane Collaboration jako wysokie w domenie zaślepienie badaczy i pacjentów, a w pozostałych domenach jako niskie.
- Stukalin 2018 - wieloośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe. Celem badania była ocena skuteczności leczenia IV linii u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym uprzednio leczonych co najmniej jednym lekiem ukierunkowanym na

VEGF lub inhibitorem kinazy serynowo treoninowej (mTOR). Mediana okresu obserwacji wynosiła 25,7 mies. (od momentu rozpoczęcia leczenia IV linią). W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 ewerolimus był najczęściej stosowanym lekiem w IV linii leczenia (stosowało go około 100 osób, tj. 16,8% spośród wszystkich pacjentów, którzy otrzymali IV linię leczenia). Liczba pacjentów, którzy otrzymywali IV linię leczenia wynosiła 594 pacjentów.

W badaniach włączonych do analizy oceniano punkty końcowe:

- OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite
- PFS (ang. *progression free survival*) – przeżycie wolne od progresji
- ORR (ang. *objective response rate*) – wskaźnik obiektywnej odpowiedzi

W badaniach włączonych do analizy wykorzystano następujące skale medyczne:

- *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19* (FKSI-19) – Kwestionariusz FKSI-19 służy do oceny jakości życia u chorych z rakiem nerki. Składa się z 19 pytań, z których każde jest oceniane w skali 0–4 pkt. Większa wartość FKSI-19 odzwierciedla lepszy stan zdrowia, a zmiana istotna klinicznie to 3–5 punktów (Cella 2013).
- *EuroQoL-5-Dimension-5-Level* (EQ-5D-5L) – to dwuczęściowy kwestionariusz, w którego skład wchodzi część opisowa i wizualna. W części opisowej ujęto podstawowe domeny stanu zdrowia: ruchomość, samoobsługę, zwykłe aktywności, ból/dyskomfort i niepokój/depresję. Dostępna jest skala od 1 do 5 punktów, a lepszej sprawności i jakości życia odpowiada niższy wynik. Ocenione w ten sposób parametry pozwalają na obliczenie wartości indeksowej, gdzie wartość 1,000 jest najwyższą z możliwych. Minimalna różnica istotna klinicznie dla tej części kwestionariusza to 0,06. Skala wizualna pozwala na ocenę jakości życia od 0 do 100, gdzie 0 oznacza najgorszy wyobraźalny stan zdrowia, a 100 – najlepszy. Minimalna istotna klinicznie różnica w części wizualnej została określona w literaturze jako 8.

W ocenie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- RR – ryzyko względne (ang. *risk ratio*);
- HR – hazard względny (ang. *hazard ratio*);
- MD – różnica średnich (ang. *mean difference*).

Skuteczność kliniczna

Wyniki badania METEOR przedstawiono w najdłuższym dostępnym okresie obserwacji, po przeliczeniu stosunku ryzyka w grupie ewerolimusu do kabozantynibu (odwrotna kolejność względem podanej w publikacji).

Przeżycie całkowite

Wyniki badania METEOR wskazują, że zastosowanie u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia EWE w miejsce KAB wiązało się z większym ryzykiem zgonu, przy czym ryzyko zgonu w grupie EWE było istotnie statystycznie o 34% większe niż w grupie kabozantynibu jedynie w populacji ogólnej, HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83).

W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1 nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w długości przeżycia całkowitego. Mediana OS w grupie EWE po anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 6,4; bd) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia całkowitego w populacji ogólnej wyniosła 16,5 (95% CI: 14,7; 18,8) miesięcy w grupie EWE oraz 21,4 (95% CI: 18,7; bd) miesięcy w grupie otrzymującej KAB.

Jakość życia

Średnia wartość początkowa jakości życia wg FKSI-19 w badaniu METEOR wynosiła 57,1 (SD=10,17) w grupie ewerolimusu i 56,7 (SD=10,51) w grupie kabozantynibu.

Średnia wartość początkowa jakości życia wg EQ-Index wynosiła 0,80 (SD=0,184) w grupie ewerolimusu i 0,77 (SD=0,240) w grupie kabozantynibu. Średnia wartość początkowa jakości życia wg EQ-VAS wynosiła 74,1 (SD=17,50) w grupie ewerolimusu i 73,6 (SD=18,62) w grupie kabozantynibu.

Wyniki dotyczące jakości życia wskazują na pogorszenie jakości życia w każdym ocenianym kwestionariuszu dla obu ramion badania.

Pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 nie było istotne klinicznie w grupie EWE, natomiast było istotne klinicznie w grupie KAB.

W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniejsze pogorszenie jakości życia mierzonej za pomocą FKSI-19 w grupie EWE niż w grupie KAB, MD=1,27 95%CI (0,68; 1,86).

Różnice między badanymi grupami mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D nie były istotne statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji

Wyniki badania METEOR wskazują, że czas do wystąpienia progresji choroby u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia, a także po uprzednim leczeniu anty –PD-1/PD-L1 był istotnie statystycznie krótszy w grupie EWE niż w grupie KAB.

Mediana PFS w grupie EWE po uprzednim leczeniu przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1 wyniosła 4,1 miesiąca (95% CI: 1,9; 6,6) i nie została osiągnięta w grupie KAB po anty –PD-1/PD-L1.

Mediana przeżycia bez progresji w populacji ogólnej wyniosła 3,9 (95% CI: 3,7; 5,1) miesiąca w grupie EWE oraz 7,4 (95% CI: 6,6; 9,1) miesiąca w grupie otrzymującej KAB.

Odpowiedź na leczenie

W badaniu METEOR wykazano, że ryzyko wystąpienia obiektywnej odpowiedzi u pacjentów z populacji ogólnej stosujących ewerolimus było istotnie statystycznie niższe niż u pacjentów z grupy kabozantynibu. Ryzyko wystąpienia progresji choroby było natomiast istotnie statystycznie większe w grupie EWE niż w grupie KAB. Wyniki te uzyskano w populacji zgodnej z zaplanowanym leczeniem (ang. *Intention to treat* ITT) w ramach głównej analizy ORR, przedstawionej przez niezależną komisję oceny danych radiologicznych. W badaniu METEOR nie podano odrębnych wyników dla subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia.

Skuteczność praktyczna

Do oceny skuteczności praktycznej wykorzystano publikację Stukalin 2018, której wyniki przedstawiono poniżej.

Przeżycie całkowite

Mediana OS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 12,8 miesiąca (95%CI: 9,5; 18,5).

Przeżycie wolne od progresji

Mediana PFS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,7).

Odpowiedź na leczenie

W zakresie odpowiedzi na leczenie w grupie EWE w IV linii leczenia raportowano:

- Odpowiedź całkowitą (CR) u 0/68 (0%) pacjentów,
- Odpowiedź częściową (PR) u 2/68 (3%) pacjentów,

- Stabilizację choroby (StD) u 27/68 (40%) pacjentów,
- Progresję choroby (PD) u 39/68 (57%) pacjentów.

Bezpieczeństwo

Zgony

W badaniu METEOR (publikacja Choueiri 2016) wskazano, że w grupie EWE odnotowano 2 zgony (przyczyną było zakażenie *Aspergillus* oraz zachyłkowe zapalenie płuc), a w grupie KAB 1 zgon związany z leczeniem (nie podano przyczyny).

W badaniu wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki ewerolimusu w związku z działaniami niepożądanymi u 24% pacjentów. Zmniejszenie dawki kabozantynibu nastąpiło u 60% pacjentów.

Zdarzenia niepożądane

Dostępne wyniki badania METEOR wskazują na podobną częstość występowania zdarzeń niepożądanych (o dowolnym stopniu nasilenia) w obu ramionach: 91,9% w grupie EWE vs 92,1% w grupie KAB.

W grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia: anemii, kaszlu, duszności, wysypki i obrzęku obwodowego.

Jednocześnie w grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko wystąpienia: zmęczenia, zmniejszenia apetytu, nudności, biegunki, zaparc, wymiotów i zmniejszenia masy ciała.

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych u pacjentów stosujących ewerolimus należały: zmęczenie (48%) oraz anemia (39%), natomiast w grupie pacjentów stosujących kabozantynib: biegunka (75%), zmęczenie (59%) oraz nudności (52%).

W grupie EWE w porównaniu do grupy KAB wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia anemii w 3.-4. stopniu nasilenia. Ryzyko wystąpienia jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 3. lub 4. stopnia, a także nadciśnienia i biegunki w 3.-4. stopniu nasilenia było istotnie statystycznie mniejsze w grupie EWE niż w grupie KAB.

Najczęściej występującymi zdarzeniami 3. i 4. stopnia u pacjentów stosujących EWE były: anemia (17%) i zmęczenie (8%). W grupie KAB najczęściej raportowano nadciśnienie tętnicze (15%) i biegunkę (11%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

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

Do działań niepożądanych stopnia 3-4 (częstość występowania od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) zalicza się: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej (AST) i cukrzyca.

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

Zgodnie z informacjami Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization WHO*) na podstawie bazy VigiAccess najczęściej zgłaszane działania niepożądane to:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (13 228 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zgon (2 815 przypadków), zmęczenie (2 336 przypadków) i gorączka (1 497 przypadków);
- zaburzenia żołądkowo-jelitowe (9 795 przypadków), w tym najczęściej raportowano: zapalenie jamy ustnej (3 120 przypadków), biegunkę (2 263 przypadków) i nudności (1 522 przypadków);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (7 636 przypadków), w tym najczęściej raportowano: duszność, kaszel, śródmiąższową chorobę płuc (kolejno: 1 968, 1 538, 1 466 przypadków).

Zgodnie z danymi odnalezionymi w Europejskiej bazie danych zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych leków (ADRR) do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą:

- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (4 233 przypadków);
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia (3 437 przypadków);
- nowotwory złośliwe i nieokreślone (3 184 przypadków).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie rejestracyjne dla Afinitor obejmuje leczenie nerkowokomórkowego raka nerki po niepowodzeniu leczenia anty-VEGF i jest zbieżne z ocenianym wskazaniem. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji jako pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Odnaleziono tylko badanie kliniczne porównujące ocenianą interwencję z jednym z dwóch komparatorów, tj. kabozantynibem. Natomiast nie odnaleziono badań klinicznych porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ocenianej interwencji z aksytynibem;
- Do badania METEOR włączani byli pacjenci po co najmniej jednej linii leczenia z zastosowaniem wcześniej stosowanych inhibitorów receptora kinazy tyrozynowej VEGF (np. sorafenib, sunitynib, aksytynib, pazopanib, tiwozanib). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili jedynie 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE, nie wyszczególniono, jaki odsetek badanych stanowili pacjenci w ≥ 3 linii leczenia. Dodatkowo w publikacjach nie wyszczególniono jakie dokładne sekwencje leczenia były stosowane u pacjentów ≥ 3 linią leczenia, a zatem nie jest możliwe określenie w jakim stopniu populacja badana odzwierciedla populację ocenianą;
- W badaniu METEOR nie podano median czasu przeżycia całkowitego i czasu bez progresji choroby dla subpopulacji ≥ 2 linii leczenia;
- Czas ekspozycji na ewerolimus był krótszy niż czas ekspozycji pacjentów na kabozantynib o 3,9 mies., na co należy zwrócić uwagę przy interpretacji wyników;
- Skuteczność ewerolimusu w IV linii leczenia oceniono wyłącznie na podstawie retrospektywnego badania kohortowego. Nie odnaleziono dowodów naukowych wyższej jakości oceniających skuteczność i bezpieczeństwo EWE w IV linii leczenia.

Efektywność technologii alternatywnych

Zgodnie z wnioskiem komparatorami dla terapii ewerolimusem w III linii leczenia są: leczenie kabozantynibem lub aksytynibem, a także BSC w IV linii leczenia. Leczenie niwolumabem, pomimo możliwości wykorzystania w III linii, nie zostało uznane za komparator, ponieważ niwolumab był już stosowany jako leczenie II rzutu.

W ramach analizy efektywności terapii alternatywnych przedstawiono podsumowanie wyników badań:

- AXIS (publikacja Motzer 2013), które dotyczyło porównania bezpośredniego aksytynibu i sorafenibu w drugiej linii leczenia przerzutowego raka nerkowokomórkowego;
- Stukalin 2018, wykorzystane do oceny efektywności terapii EWE, które dotyczyło również stosowania aksytynibu jako czwartej linii terapii.

Nie odnaleziono badań na temat skuteczności i bezpieczeństwa aksytynibu w trzeciej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki.

Wyniki opublikowane w pracy Motzer 2013 wykazują, że mediana przeżycia całkowitego (OS) dla aksytynibu wyniosła 20,1 mies. (95%CI:16,7–23,4), a mediana czasu do progresji choroby (PFS) osiągnęła 8,3 mies. (95%CI: 6,7–9,2). Ocena jakości życia pacjentów stosujących aksytynib w badaniu AXIS przy pomocy kwestionariuszy FSKI-15, FSKI-DRS i EQ-5D wykazała brak istotnych klinicznie zmian w trakcie leczenia oraz istotne klinicznie pogorszenie jakości życia obserwowane w chwili zakończenia leczenia, spowodowane w większości przypadków progresją choroby.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu AXIS u leczonych aksytynibem były: nadciśnienie tętnicze (17%), biegunka (11%) i zmęczenie (10%) (Motzer 2013).

Należy pamiętać, że badanie AXIS dotyczyło pacjentów w II linii leczenia, a więc z lepszym rokowaniem niż populacja oceniana.

Zgodnie z wynikami badania Stukalin 2018 mediana OS w grupie aksytynibu w IV linii leczenia wyniosła 18 miesięcy (95%CI: 12,4; 22,0), a mediana PFS 7,3 miesiąca (95%CI: 4,0; 11,2).

Ocena konkurencyjności cenowej

Na podstawie odnalezionych rekomendacji klinicznych jako komparatory dla wnioskowanego ewerolimusu w III linii leczenia raka nerki przyjęto kabozantynib i aksytynib oraz BSC w kolejnej linii.

W oszacowaniach uwzględniono cenę ewerolimusu na podstawie wniosku. Ceny kabozantynibu i aksytynibu (ważone udziałami) przyjęto na podstawie komunikatu Departamentu Gospodarki Lekami (DGL) Narodowego Funduszu Zdrowia za okres styczeń-marzec 2019. Należy jednak podkreślić, iż lek Cabometyx (kabozantynib) znajduje się na liście leków refundowanych od maja 2018 roku, a zatem nie jest pewne, czy jego cena obliczona na podstawie danych DGL odzwierciedla prawdziwy koszt dla płatnika (nieznana pozostaje konstrukcja uzgodnionego instrumentu podziału ryzyka).

Dawkowanie leków przyjęto na podstawie ChPL porównywanych leków. Ewerolimus, kabozantynib i aksytynib podawane są doustnie, w związku z czym w obliczeniach pominięto koszt podania leku jako koszt nieróżniący.

Z przedstawionych danych wynika, że miesięczny koszt leczenia pacjenta lekiem Afinitor jest niższy o około ██████ zł od kosztu leczenia kabozantynibem i o około ██████ niższy od kosztu leczenia aksytynibem.

Zgodnie z oszacowaniami koszt leczenia 1 pacjenta wynosi dla poszczególnych leków:

- Koszt 30-dniowej terapii brutto
 - ✓ Afinitor (ewerolimus) - ██████

- ✓ Cabometyx (kabozantynib) - 17 499,05 zł;
- ✓ Inlyta (aktytynib) - 10 835,36 zł;
- Koszt 90-dniowej terapii brutto
 - ✓ Afinitor (ewerolimus) - ██████████;
 - ✓ Cabometyx (kabozantynib) - 52 497,15 zł;
 - ✓ Inlyta (aktytynib) - 32 506,07 zł;
- Koszt rocznej terapii brutto
 - ✓ Afinitor (ewerolimus) - ██████████
 - ✓ Cabometyx (kabozantynib) - 212 905,11 zł;
 - ✓ Inlyta (aktytynib) - 131 830,18 zł.

Warto zwrócić uwagę, że cena leku Afinitor podana w zleceniu jest ██████████ od ceny leku Afinitor wynikającej z komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019. Jednocześnie cena leku Afinitor podana w zleceniu jest ██████████ od cen leków generycznych zawierających ewerolimus – Ewerolimusu Accord i Ewerolimusu Stada, które od 1 maja 2018 roku są refundowane w leczeniu raka nerki. Najniższy miesięczny koszt terapii jednego pacjenta wynosi 5 148,00 zł dla leku Ewerolimus Stada, przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia i dawkowania wg ChPL

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego liczebność populacji pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki wymagających leczenia III linią może wynosić około 500 osób.

Wpływ na wydatki płatnika publicznego oszacowano przy założeniu, że wszyscy pacjenci będą stosować daną technologię. Należy mieć na uwadze, że oszacowanie to ma charakter maksymalny.

Koszty leku oszacowano na podstawie zlecenia MZ (dla ewerolimusu) i komunikatu DGL (dla kabozantynibu i niwolumabu). Nie uwzględniono kosztów podania leków. Wyniki stanowią iloczyn oszacowanego rocznego kosztu terapii oraz wielkości populacji.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 3 miesiące (90 dni), koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ zł i będzie o około ██████████ od kosztu terapii kabozantynibem i o około ██████████ od terapii aktytynibem.

Przy założeniu, że pacjenci z populacji docelowej będą leczeni przez 12 miesięcy, koszt terapii ewerolimusem dla płatnika publicznego wyniesie ok. ██████████ zł i będzie o około ██████████ od kosztu terapii kabozantynibem i o ██████████ od terapii aktytynibem.

Zastosowanie mają tutaj ograniczenia wskazane w ramach oceny konkurencyjności cenowej odnoszące się do kosztów terapii ewerolimusem (niższy koszt EWE w zleceniu od ceny z danych DGL, wejście w refundację tańszych leków generycznych zawierających EWE).

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych odnoszących się do ocenianego problemu zdrowotnego, w tym 2 polskie:

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019;
- European Association of Urology (EAU) 2018
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2019;

- Spanish Society for Medical Oncology (SEOM) 2017;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019.

Wszystkie wytyczne wymieniają ewerolimus jako opcję leczenia raka nerki. Polskie wytyczne PTOK 2013 rekomendują zastosowanie ewerolimusu po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (w II lub III linii leczenia). W rekomendacji ESMO 2019 wskazano, iż u pacjentów leczonych uprzednio jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej oraz niwolumabem, w pierwszej kolejności rekomendowane jest zastosowanie kabozantynibu, a w dalszej aksetynibu i ewerolimusu (najniższa siła rekomendacji spośród ww. trzech leków). W innych europejskich wytycznych EAU 2018 wskazano, iż ewerolimus (obok aksetynibu i terapii skojarzonej ewerolimusem z lenwatynibem) może być zastosowany u pacjentów, dla których terapia niwolumabem lub kabozantynibem nie jest bezpieczna, tolerowana lub dostępna.

W rekomendacjach NCCN 2019 ewerolimus w monoterapii i ewerolimus w skojarzeniu z lenwatynibem są rekomendowane do stosowania u pacjentów w IV stadium zaawansowania jasnokomórkowego raka nerki, u pacjentów z progresją choroby po I linii leczenia, lub po nawrocie choroby. Jednakże nie stanowią one terapii preferowanych. W wytycznych SEOM 2017 wskazano skojarzenie lenwatynibu i ewerolimusu jako ważną terapię alternatywną dla pacjentów z analizowanym wskazaniem. Jednocześnie wskazano, iż ewerolimus może stanowić akceptowalną opcję leczenia dla pacjentów, po terapii lekami antyangiogennymi, pomimo iż nie został przebadany w tym zakresie w randomizowanych badaniach klinicznych.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.07.2019 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.3576.2019.4.SG), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 249/2019 z dnia 12 sierpnia 2019 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64) oraz raportu nr OT.422.60.2019 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64)”. Data ukończenia: 8 sierpnia 2019 r.