



Opinia nr 70/2020

z dnia 18 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 szt., we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że ze względu na zastosowane leczenie I linii pacjent nie ma możliwości zastosowania leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej VEGFR w ramach programu lekowego „Leczenie raka nerki”. Ponadto u pacjenta nie jest możliwe zastosowanie ewerolimusu w ramach II linii leczenia finansowanej ze środków publicznych.

Istotnym jest również, że w przypadku ocenianego wniosku początkowo zastosowano trójlekowy schemat leczenia niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, następnie ze względu na wystąpienie działań niepożądanych, leczenie zostało zredukowane do monoterapii kabozantynibem. Tak określona ścieżka terapii jest zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), do których należy m.in. kabozantynib, następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus.



Ponadto, biorąc pod uwagę zapisy ustawy określające RDTL, odnalezione wytyczne kliniczne oraz fakt, że pacjent którego dotyczy wnioszek, stosował w pierwszej linii leczenia niestandardową terapię trójlekową, nieuwzględnianą przez odnalezione wytyczne kliniczne, nie można określić, aby dla ocenianej technologii lekowej istniała technologia alternatywna rozumiana jako aktywne leczenie. Mając na względzie potencjalne korzyści, które pacjent ma szansę odnieść, uznano za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 szt., we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

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

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

Rak nerkowokomórkowy stanowi ok. 3% nowotworów złośliwych u ludzi dorosłych i jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Dwa razy częściej występuje u mężczyzn niż u kobiet, zaś średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat. Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Zgodnie z badaniem 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

Oceniany wniosek dotyczy schematu leczenia, w którym w pierwszej linii zastosowano terapię trójlekową (niwolumab + kabozantynib + ipilimumab), zredukowaną następnie do monoterapii kabozantynibem ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Przedstawiony schemat terapii nie stanowi standardowej ścieżki postępowania. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi klinicznymi oceniana ścieżka leczenia jest nieco zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się

zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) (do których należy m.in. kabozantynib), następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus.

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

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

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

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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

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

- Rak nerkowokomórkowy
Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii 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 (stoper G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

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

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

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

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu po terapii dwulekowej niwolumab + ipilimumab (Velasco 2019, Hamiech 2020) odnoszące się do stosowania ewerolimusu skojarzonego z lenwatynibem a nie monoterapii ewerolimusem, której dotyczy oceniany wniosek RDTL. Możliwość ekstrapolacji wyników dla terapii skojarzonej ewerolimus+lenwatynib na monoterapię ewerolimusem jest ograniczona. Jednak w przypadku pacjentów uprzednio leczonych inhibitorami VEGFR terapia skojarzona ewerolimus + lenwatynib jest skuteczniejsza pod względem przeżycia całkowitego (OS) i przeżycia wolnego od progresji (PFS) niż monoterapia ewerolimusem (ESMO 2019). Zatem u pacjentów uprzednio leczonych schematem niwolumab + ipilimumab, również mogą występować różnice między skutecznością monoterapii ewerolimusem a terapii skojarzonej.

Bezpieczeństwo

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

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

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

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- Nie odnaleziono dowodów naukowych dotyczących stosowania ewerolimus w monoterapii w populacji pacjentów leczonych w pierwszej linii schematem trójlekowym: niwolumab + kabozantynib + ipilimumab. Najprawdopodobniej wynika to z faktu, że schemat zastosowany w pierwszej linii nie stanowi standardowej terapii;
- Zgodnie z treścią zlecenia Ministra Zdrowia wnioskowane wskazanie ma stanowić II linię leczenia nowotworu złośliwego nerki. Jednakże biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i historię uprzedniego leczenia, wydaje się, że zastosowanie ewerolimus w tym przypadku mieściłoby się pomiędzy II a III linią leczenia. W ocenianym wniosku początkowo zastosowano trójlekowy schemat niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, a następnie leczenie zredukowano do monoterapii kabozantynibem ze względu na wystąpienie działań niepożądanych (autoimmunologiczne zapalenie wątroby). Tak określona ścieżka leczenia jest nieco zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI) do których należy m.in. kabozantynib), następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus. Należy jednak zwrócić uwagę, że w wytycznych ESMO 2019 zalecenia dotyczące stosowania zarówno ewerolimusu jak i innego inhibitora TKI w III linii leczenia poparte są dowodami z najniższego poziomu dowodów naukowych (V), a siła zaleceń jest słaba (C). W wytycznych ESMO 2019 brak jest odwołania do konkretnej publikacji przedstawiającej wyniki stosowania ewerolimusu w tym miejscu ścieżki terapeutycznej, a dowody naukowe z poziomu V mogą być badaniami bez grupy kontrolnej, opisami przypadków, ale także opiniami ekspertów;

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

Efektywność technologii alternatywnych

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

Ocena konkurencyjności cenowej

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

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

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

Ze względu na brak danych dotyczących liczebności populacji docelowej odstąpiono od oszacowań w zakresie wpływu finansowania ocenianej technologii na wydatki płatnika publicznego.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

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

- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 (aktualizacja 2020);

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

Według rekomendacji ESMO 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych skojarzeniem niwolumabu i ipilimumabu, w drugiej linii leczenia zalecane jest leczenie inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitors) lub stosowanie lenwantynibu z ewerolimusem. W ramach III linii leczenia zalecany jest ewerolimus lub TKI. Zalecenia te są jednak oparte na dowodach niskiej jakości i wskazywane są jako postępowanie opcjonalne. Dane dotyczące skuteczności terapii w przypadku wystąpienia progresji choroby lub nietolerancji na leczenie niwolumbem z ipilimumabem są ograniczone.

Wytyczne EAU 2019 (aktualizacja 2020) u pacjentów z przerzutowym rakiem jasnokomórkowym nerki uprzednio leczonych połączeniem niwolumabu i ipilimumabu, w drugiej linii leczenia rekomendują zastosowanie terapii celowanej VEGF-TKI. Ewerolimus, mimo braku rozstrzygających danych, został uznany za opcję terapeutyczną u pacjentów, którzy nie tolerowali leczenia bądź leczenie VEGF-TKI było nieskuteczne. Zalecenia zostały oparte na opinii eksperta. Należy zaznaczyć, że według autorów rekomendacji skuteczność terapii u pacjentów poprzednio leczonych połączeniem niwolumabu z ipilimumabem nie jest znana, ze względu na brak badań.

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

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

Należy podkreślić, że według zlecenia Ministra Zdrowia wskazanie wnioskowane dotyczy II linii leczenia nowotworu złośliwego nerki. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne i historię uprzedniego leczenia opisaną we wniosku, wydaje się, że zastosowanie ewerolimusu w tym przypadku mieściłoby się pomiędzy II a III linią leczenia. W przypadku ocenianego wniosku początkowo zastosowano trójlekowy schemat leczenia niwolumab + kabozantynib + ipilimumab, następnie leczenie zostało zredukowane do monoterapii kabozantynibem ze względu na wystąpienie działań niepożądanych. Tak określona ścieżka terapii jest nieco zbliżona do ścieżki przedstawionej w europejskich wytycznych ESMO 2019, według których po pierwszej linii leczenia schematem niwolumab + ipilimumab zaleca się zastosowanie w II linii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI), do których należy m.in. kabozantynib, następnie w III linii można zastosować inny inhibitor TKI lub ewerolimus. Jednakże zalecenia ESMO 2019 nie mogą zostać przełożone w sposób bezpośredni na oceniany schemat leczenia, który nie stanowi standardu postępowania w leczeniu nowotworu złośliwego nerki i żadne z odnalezionych wytycznych nie odnoszą się do możliwości jego zarekomendowania.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 18.05.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.887.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 szt. we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia, 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 144/2020 z dnia 15 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór

złośliwy nerki (ICD10: C64) – II linia leczenia oraz raportu nr OT.422.52.2019 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia”. Data ukończenia: 10 czerwca 2020 r.