



**Opinia nr 92/2020**  
**z dnia 21 sierpnia 2020 r.**  
**Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku**  
**Inlyta (aksytynib) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki**  
**w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV 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 Inlyta (aksytynib) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV 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: Inlyta (aksytynib) tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono trzy badania (eksperymentalne II fazy – Ornstein 2019, retrospektywne – Tsironis 2020 oraz opis przypadku – Kuchar 2016), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aksytynibu w II lub kolejnych liniach leczenia przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego.

Zgodnie z wynikami odnoszącymi się do skuteczności aksytynibu w badaniu Ornstein 2019 mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wśród wszystkich pacjentów wyniosła 8,8 miesiąca [95%CI: 5,7; 16,6]. U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie.

W badaniu Tsironis 2020 mediana przeżycia całkowitego po rozpoczęciu terapii aksytynibem nie została osiągnięta, a mediana PFS wyniosła 6,27 miesiąca [95%CI: 3,62; 8,91]. Większość z pacjentów osiągnęła korzyści kliniczne z leczenia aksytynibem. Sześć osób (27%) osiągnęło



częściową odpowiedź na leczenie, a 9 osób (41%) osiągnęło chorobę stabilną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1).

Natomiast w zidentyfikowanym opisie przypadku Kuchar 2020 pacjentka rozpoczęła IV linię leczenia systemowego – aksytynibem i osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie.

Podsumowując, w przypadku analizowanego wniosku odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów, a dostępna terapia jest zalecana przez wytyczne, więc pozytywna opinia jest uzasadniona.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Inlyta (aksytynib) tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozszewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), 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 2020 r., poz. 1398).

### **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.

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia wyróżnia 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80–90% przypadków), typ brodawkowaty (10–15% przypadków) i typ chromofobny (4–5% przypadków).

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 jest najczęstszym typem łitego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań obserwuje się między 60. a 70. rokiem życia.

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**

Odnalezione wytyczne EAU 2020 jako terapię alternatywną, możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu, w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia (bez doprecyzowania, w której) wskazują jakąkolwiek terapię celowaną na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną. Spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej w wytycznych EAU 2020, celowane na VEGF wymieniane są oprócz ocenianego aksytynibu: kabozantynib, sunitynib, pazopanib, sorafenib, lenwatynib i tiwozanib. W wytycznych NCCN 2020 jako preferowane terapie celowane na VEGF wskazano: kabozantynib, niwolumab, ipilimumab+niwolumab oraz jako inne preferowane –

lenwatinib+ewerolimus, aksytynib+pembrolizumab, ewerolimus, pazopanib, sunitynib oraz aksytynib+awelumab.

Zgodnie z wnioskiem we wcześniejszym leczeniu zastosowano sunitynib, kabozantynib i niwolumab, co wyklucza przyjęcie tych substancji jako alternatywnych opcji terapeutycznych. Leczenie niwolumabem przerwano ze względu na śródmiąższowe zapalenie płuc. Tym samym można założyć brak możliwości zastosowania skojarzenia zawierającego niwolumab (ipilimumab+niwolumab). Ponadto, ze względu na przebyte śródmiąższowe zapalenie płuc brak jest możliwości leczenia ewerolimusem. W związku z czym jako potencjalny komparator wykluczono zarówno ewerolimus, jak i skojarzenie lenwatinib+ewerolimus. Terapie aksytynib+pembrolizumab oraz aksytynib+awelumab można wykluczyć jako ewentualne komparatory dla ocenianej technologii przez wzgląd na fakt, że są to terapie dwulekowe, a wniosek dotyczy monoterapii. Dodatkowo ww. skojarzenia, oprócz aksytynibu, zawierają przeciwciało monoklonalne (inhibitor PD-1/PD-L1), który należy do tej samej grupy co niwolumab, uprzednio stosowany w ocenianym wniosku (przerwany z powodu wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc). Spośród pozostałych substancji (pazopanib, sorafenib, lenwatinib, tiwozanib) ekspert kliniczny wskazał sorafenib, jako potencjalny jako komparator. Jednocześnie ekspert odrzucił pazopanib (lek będący standardem leczenia w I linii jako alternatywa dla sunitynibu), lenwatinib (rekomendowany w II linii leczenia w połączeniu z ewerolimusem lub w monoterapii na podstawie badania II fazy) oraz tiwozanib (zarejestrowany w I linii leczenia, ewentualnie w II linii po cytokinach).

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab i temsylolimus oraz kabozantynib. Jednak mając na uwadze historię leczenia, wytyczne kliniczne i opinie eksperta w obecnie finansowanym programie lekowym dotyczącym leczenia raka nerki brak jest dostępnej opcji terapeutycznej dla ocenianego wniosku.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, że u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej technologię alternatywną będzie stanowił sorafenib.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Aksytynib jest 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 hamuje proliferację i przeżycie komórek śródbłonna, zależne od VEGF.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Inlyta wskazania rejestracyjne leku to:

- Leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *Renal Cell Carcinoma*), po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną.

Biorąc pod uwagę wskazanie rejestracyjne (brak zawężenia odnośnie do linii leczenia), można przyjąć, że oceniane wskazanie jest wskazaniem on-label. Niemniej należy zwrócić uwagę, że w badaniu na podstawie, którego zarejestrowano lek Inlyta (źródło: ChPL Inlyta), brali udział pacjenci po jednej linii leczenia systemowego. Zatem badanie to nie odpowiada aktualnie ocenianemu problemowi decyzyjnemu, tj. leczeniu IV linii i w niniejszej analizie odstąpiono od przedstawiania jego wyników.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego odnaleziono 3 badania dotyczące stosowania aksytynibu u pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym:

- Ornstein 2019 – badanie eksperymentalne II fazy, jednoramienne, wieloośrodkowe, oceniające podawanie aksytynibu w II lub kolejnych liniach leczenia przerzutowego jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego. Mediana okresu obserwacji: 8,7 miesiąca (IQR: 3,7-14,2) (data odcięcia danych: 14.02.2019 r.). Liczba pacjentów: N=40 os.
- Tsironis 2020 – badanie retrospektywne, jednośrodkowe, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania aksytynibu w III lub kolejnych liniach leczenia wśród pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Okres leczenia: między grudniem 2013 roku, a styczniem 2017 roku. Liczba pacjentów: N=22 os.
- Kuchar 2016 – opis przypadku pacjentki (57 lat) z jasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym leczoną aksytynibem w IV linii terapii. Pacjentka znajdowała się w grupie korzystnego rokowania. Nie odnotowano w rodzinie nowotworów złośliwych ani chorób przewlekłych.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

#### Ornstein 2019

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wśród wszystkich pacjentów wyniosła 8,8 miesiąca [95%CI: 5,7; 16,6].

Analiza podgrup (post hoc) wykazała, że wśród pacjentów, którzy przerwali leczenie inhibitorem punktu kontrolnego w związku z progresją choroby (n=37) mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 9,2 miesiąca [95%CI: 6,20; 16,59]. U 63% (zakres: 49-80) pacjentów odnotowano 6-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń, natomiast u 38% (zakres: 25-56) odnotowano 12-miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń.

- Obiektywna odpowiedź na leczenie

U 18 z 40 pacjentów (45%) odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie:

- 1 osoba osiągnęła całkowitą odpowiedź na leczenie (3%),

- 17 osób osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie (43%) oraz

U 18 pacjentów (45%) odnotowano chorobę stabilną, natomiast u 4 pacjentów (10%) najlepszą odpowiedzią na leczenie była progresja choroby.

Wśród 18 pacjentów, którzy uzyskali odpowiedź na leczenie aksytynibem, 12 osób miało trwałą odpowiedź utrzymującą się co najmniej 12 miesięcy. Większość z pacjentów, która odpowiedziała na leczenie aksytynibem (14 z 18 pacjentów, 78%) dostawała jako uprzednią terapię leczenie skierowane na VEGF.

W momencie odcięcia danych, 10 z 40 pacjentów (25%) było leczonych przez okres, którego mediana wyniosła 15 miesięcy (IQR: 13-24).

U 4 z 11 pacjentów (36%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie II linii oraz u 14 z 29 pacjentów (48%), którzy otrzymali terapię aksytynibem jako leczenie III lub kolejnej linii, odnotowano obiektywną odpowiedź na leczenie.

Spośród 6 pacjentów z komponentą utkania mięsakowatego, 2 osoby (33%) osiągnęły obiektywną odpowiedź na leczenie (2 osoby odpowiedź częściową, 3 osoby chorobę stabilną, a 1 osoba chorobę postępującą).

U 15 z 25 pacjentów (60%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez krócej niż 6 miesięcy oraz 3 z 15 pacjentów (20%) leczonych inhibitorem punktu kontrolnego przez dłużej niż 6 miesięcy osiągnęło odpowiedź na leczenie ( $p=0,057$ ).

W eksploracyjnej analizie czynnikowej post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy wcześniejszym stosowaniem rodzaju inhibitora punktu kontrolnego, a odpowiedzią na leczenie aksytynibem (schemat oparty o inhibitor PD-L1 vs inhibitor PD-1,  $p=0,96$ ; ipilimumab+niwolumab vs monoterapia niwolumabem,  $p=0,67$ ).

- Punkty końcowe związane z przyjmowaną dawką / przerwami w podawaniu aksytynibu

Mediana dobowej dawki aksytynibu na pacjenta wyniosła 2 x 5 mg (minimalnie: 2 mg rano i 1 mg wieczorem, natomiast maksymalnie: 9 mg dwa razy dziennie).

U 13 z 40 pacjentów (33%) odnotowano konieczność zredukowania dawki do mniej niż 5 mg dwa razy dziennie. Redukcja dawki była zgodna z protokołem badania, jeżeli związana była z rozwinięciem się nawracających lub utrzymujących się zdarzeń niepożądanych 2 lub większego stopnia. Mediana liczby zmian dawkowania wyniosła 3 (IQR: 2-4). Ogólnie, 85 ze 121 wszystkich zmian dawkowania (70%) wystąpiło przez pierwsze 4 miesiące leczenia.

Dawkowanie stabilne (zdefiniowane jako co najmniej 3 miesiące bez zmiany dawki) zostało osiągnięte u 29 z 40 pacjentów (73%) z medianą czasu do osiągnięcia stabilnej dawki wynoszącą 1,0 miesiąc (IQR: 1,0-2,5). Mediana stabilnej dawki wyniosła dla wszystkich pacjentów 6,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-7,0). Mediana stabilnej dawki wśród pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie wyniosła 6,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-7,0) oraz 5,0 mg dwa razy dziennie (zakres: 4,7-6,0) wśród pacjentów, którzy osiągnęli chorobę stabilną.

Wśród osób z długookresową obiektywną odpowiedzią na leczenie (obiektywna odpowiedź na leczenie wg kryteriów RECIST, całkowita lub częściowa, trwająca co najmniej 12 miesięcy), mediana czasu do osiągnięcia stabilnej dawki wyniosła 2 miesiące (zakres: 1,0-2,5), a mediana stabilnej dawki wyniosła 7,0 mg dwa razy dziennie (zakres 5,5-7,5).

Wszyscy pacjenci z chorobą pierwotnie postępującą wycofali się z udziału w badaniu przed osiągnięciem stabilnej dawki aksytynibu.

Spośród 16 pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie, którzy osiągnęli stabilną dawkę aksytynibu, 9 osób (56%) miało dawkę stabilną na poziomie 4, 6 lub 8 mg dwa razy dziennie (jak wskazali autorzy badania, jest to dawkowanie odmienne od wskazanego przez FDA). W eksploracyjnej analizie czynnikowej post hoc nie wykazano jasnego związku pomiędzy dawką, a odpowiedzią na leczenie.

U 37 z 39 pacjentów (95%) z dostępnymi danymi na temat przerw w leczeniu, odnotowano konieczność co najmniej jednej przerwy podczas trwania leczenia. Mediana liczby przerw w leczeniu wyniosła 5 (IQR: 3-10). Mediana liczby przerw w leczeniu na cykl wyniosła 0,81 (zakres: 0,4-1,3), co przekłada się na jedną przerwę co 4,8 tygodni leczenia.

#### Tsironis 2020

Zgodnie z wynikami badania w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)

Mediana przeżycia całkowitego po rozpoczęciu terapii aksytynibem nie została osiągnięta.

- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 6,27 miesiąca [95%CI: 3,62; 8,91].

- **Obiektywna odpowiedź na leczenia**

W momencie odcięcia danych, tylko jeden pacjent pozostawał na leczeniu aksytynibem (4,5%). Większość z pacjentów osiągnęła korzyści kliniczne z leczenia aksytynibem. Sześć osób (27%) osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie, a 9 osób (41%) osiągnęło chorobę stabilną wg kryteriów RECIST (wersja 1.1), podczas gdy 7 pacjentów (32%) doświadczyło progresji choroby, jako najlepszą odpowiedź na leczenie.

Analiza jednoczynnikowa wykazała, że ani czynniki kliniczno-patologiczne (np. płeć, typ histologiczny nowotworu, umiejscowienie przerzutów), ani czynniki związane z leczeniem (np. linia leczenia aksytynibem – III vs IV lub kolejna, liczba wcześniejszych terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych – 1 vs 2 lub więcej, typ uprzedniego leczenia – wyłącznie inhibitory kinaz tyrozynowych vs inhibitory kinaz tyrozynowych i inhibitory mTOR vs inhibitory kinazy tyrozynowej i immunoterapia onkologiczna) nie miały istotnego znaczenia predykcyjnego dla wyników leczenia.

U 4 pacjentów (18,2%) zaobserwowano długookresową korzyść ze stosowania aksytynibu (trwającą powyżej 12 miesięcy). Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła w tej grupie 14,3 miesiąca [95%CI: 8,7; 19,9], podczas gdy u pozostałych pacjentów wyniosła 4,3 miesiąca [95%CI: 2,5; 6,1].

Dwóch z tych pacjentów osiągnęło częściową odpowiedź na leczenie aksytynibem, podczas gdy pozostałych 2 pacjentów osiągnęło chorobę stabilną.

Nie odnotowano korelacji pomiędzy odpowiedzią długookresową, a uprzednio opisanymi czynnikami kliniczno-patologicznymi i czynnikami związanymi z leczeniem.

#### Kuchar 2020

W opisie przypadku przedstawiono historię leczenia pacjentki oraz wyniki dotyczące poszczególnych terapii.

W grudniu 2008 roku pacjenta przeszła nefrektomię lewej nerki. Z powodu przerzutów w płucach zastosowano I linię terapii systemowej (immunoterapia interferonem). Najlepszą odpowiedzią na leczenie była częściowa regresja zmian (wg kryteriów RECIST 1.0). Po 11 miesiącach immunoterapia została przerwana w związku z progresją choroby (powiększenie się istniejących zmian przerzutowych). W kwietniu 2010 roku pacjentka została zakwalifikowana do leczenia II linii inhibitorem kinazy tyrozynowej – sorafenibem. Pacjentka otrzymała łącznie 8 cykli chemioterapii. Odpowiedzią na zastosowane leczenie była choroba stabilna (wg kryteriów RECIST). W grudniu 2010 roku, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów ogniskowych w wątrobie), pacjentka została zakwalifikowana do leczenia III linii selektywnym inhibitorem mTOR – ewerolimusem. Zaprzeszono leczenia ewerolimusem w styczniu 2012 roku, po podaniu 13 kursów ewerolimusu, w związku z progresją choroby (pojawienie się nowych przerzutów w płucach, lewym nadnerczu oraz w kościach). Pacjentka przeszła paliatywną radioterapię (11 żebro) w styczniu 2012 roku oraz w czerwcu 2012 roku (ośrodkowy układ nerwowy – w związku z pojawieniem się nowych przerzutów). W maju 2012 roku pacjentka rozpoczęła IV linię leczenia systemowego – aksytynibem (dawka: 5 mg 2 razy dziennie). Osiągnięto częściową odpowiedź na leczenie. Zostało ono przerwane w listopadzie 2012 roku w związku z progresją choroby. Całkowity czas do progresji choroby wyniósł 37,5 miesiąca (rycina poniżej). Pacjentka zmarła w grudniu 2012 roku. Całkowite przeżycie od momentu zdiagnozowania choroby wyniosło 45 miesięcy.

#### *Bezpieczeństwo*

#### Ornstein 2019

Zgodnie z wynikami, w badaniu nie odnotowano żadnego zgonu. Nie odnotowano również przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi jakiegokolwiek stopnia były: zmęczenie (33 z 40 pacjentów, 83%), nadciśnienie (30 z 40 pacjentów, 75%) oraz zespół ręka-stopa (26 z 40 pacjentów, 65%).

Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 stopnia ciężkości były: zmęczenie (3 z 40 pacjentów, 8%), nadciśnienie (24 z 40 pacjentów, 60%) oraz zespół ręka-stopa (3 z 40 pacjentów, 8%).

Jedynym zdarzeniem niepożądanym 4 stopnia ciężkości, które odnotowano, to podwyższenie poziomu lipazy (1 z 40 pacjentów, 3%).

Poważne zdarzenia niepożądane, które były, co najmniej prawdopodobnie, związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u 8 pacjentów (20%). Najczęstszymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi były odwodnienie (n=4) oraz biegunka (n=2).

#### Tsironis 2020

Zgodnie z wynikami badania prawie wszyscy pacjenci doświadczyli zdarzeń niepożądanych podczas leczenia aksytynibem (21 osób, 95,8%). Większość z nich była zdarzeniami niepożądanymi 1-2 stopnia ciężkości (69%), podczas gdy zdarzenia niepożądane 3 lub większego stopnia ciężkości zostały odnotowane u 31% pacjentów.

W publikacji nie odniesiono się do zgonów związanych ze zdarzeniami niepożądanymi.

Konieczność redukcji dawki i dyskontynuacji leczenia zostały zaobserwowane odpowiednio u 5 osób (22%) i 3 osób (13%).

Pięcioma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, niezależnie od stopnia ciężkości, były zmęczenie (11 pacjentów, 50%), nadciśnienie (5 pacjentów, 23%), niedoczynność tarczycy (5 pacjentów, 23%), zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz chrypka (4 pacjentów, 18%).

Dwoma najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi 3 lub większego stopnia ciężkości były: zespół ręka-stopa (4 pacjentów, 18%) oraz nadciśnienie (3 pacjentów, 14%).

#### Kuchar 2016

W opisywanym przypadku nie wymieniono żadnych zdarzeń związanych z bezpieczeństwem podczas stosowania aksytynibu.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według ChPL Inlyta do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych należą:

- zaburzenia endokrynologiczne w postaci: niedoczynność tarczycy,
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania w postaci: zmniejszenie apetytu,
- zaburzenia układu nerwowego w postaci: ból głowy i zaburzenia smaku,
- zaburzenia naczyniowe w postaci: nadciśnienie tętnicze (w tym: nadciśnienie przyspieszone, zwiększone ciśnienie krwi, nadciśnienie tętnicze i przetom nadciśnieniowy) i krwotok (zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5); w tym wydłużenie czasu częściowej trombolizacji po aktywacji, krwawienie z odbytu, krwotok tętniczy, obecność krwi w moczu, krwotok w ośrodkowym układzie nerwowym, krwotok mózgowy, wydłużenie czasu krzepnięcia, krwotok spojówkowy, stłuczenie, biegunka krwotoczna, nieprawidłowe krwawienie z macicy, krwawienie z nosa, krwotok z żołądka, krwotok z przewodu pokarmowego, krwawienie z dziąseł, wymioty krwiste, stolce krwiste, zmniejszenie hematokrytu, krwiak, krwiomocz, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, krwioplucie, krwotok, krwotok z tętnicy wieńcowej, krwotok z dróg moczowych, krwotok z guzków krwawniczych, hemostaza, zwiększona tendencja do powstawania zasinień, wydłużenie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego, krwotok z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, smoliste stolce, wybroczyny, krwotok z gardła, wydłużenie czasu protrombinowego, krwotok płucny, plamica, krwotok z odbytnicy, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych, krwotok z nerki, krwotok

z twardówki, krwiałek mosznych, krwiałek śledziony, krwawienie drzazgowe, krwotok podjęczynówkowy, krwotok z języka, krwotok z górnego odcinka przewodu pokarmowego i krwotok z pochwy),

- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia w postaci: duszność (zgłaszano przypadki zgonów (stopień 5)), kaszel i dysfonia,
- zaburzenia żołądka i jelit w postaci: biegunka, wymioty, nudności, ból brzucha, zaparcia, zapalenie jamy ustnej i dyspepsja,
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej w postaci: erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą), wysypka i suchość skóry,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej w postaci: ból stawów i ból w kończynie,
- zaburzenia nerek i dróg moczowych w postaci: białkomocz (w tym zespół Budda-Chiariego, zakrzepica żył głębokich, zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył miednicy, zatorowość płucna, zamknięcie żyły siatkówki, zakrzepica żyły siatkówki, zakrzepica żyły podobojczykowej, zakrzepica żylna i zakrzepica żylna w obrębie kończyny.),
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania w postaci: zmęczenie, astenia i zapalenie błon śluzowych,
- nieprawidłowości w badaniach diagnostycznych w postaci: zmniejszenie masy ciała.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Wskazanie, którego dotyczy wniosek zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Inlyta. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez Europejską Agencję ds. Leków (EMA) na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna

Przy czym należy mieć na uwadze fakt, że co prawda wskazanie rejestracyjne nie zawęża stosowania aktytynibu do konkretnej linii leczenia, jednak w badaniu, na podstawie którego zarejestrowano lek Inlyta (źródło: ChPL Inlyta), udział brali pacjenci po jednej linii leczenia systemowego (badanie to nie odpowiada aktualnie ocenianemu problemowi decyzyjnemu – IV linia leczenia).

#### *Ograniczenia analizy*

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań RCT, badań z grupą kontrolną, oceniających skuteczność i bezpieczeństwo aktytynibu we wnioskowanej populacji. Brak jest również dowodów naukowych porównujących aktytynib z alternatywną terapią - sorafenibem w analizowanym wskazaniu;
- Odnaleziono jedynie trzy badania (eksperymentalne II fazy, retrospektywne i opis przypadku) odnoszące się do ocenianej technologii, które nie są klasyfikowane na najwyższych poziomach klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT. Zatem wyniki i wnioski płynące z doniesień naukowych tego typu należy traktować z ostrożnością;
- W zidentyfikowanym opisie przypadku przedstawiono sekwencję leczenia odmienną od tej, którą stosował pacjent (niemniej jednak aktytynib był stosowany w IV linii leczenia systemowego);
- W badaniu Ornstein 2019 pacjenci przyjmowali aktytynib w różnych liniach leczenia systemowego. W II linii leczenia przyjmowało go 11 osób (28%), w III linii 19 osób (48%), w IV linii 9 osób (23%), a w V linii 1 osoba (3%). W publikacji nie przedstawiono wyników



z podziałem na linie leczenia, w związku z tym wyniki badania Ornstein 2019 nie odnoszą się wprost do ocenianej w niniejszym opracowaniu sytuacji;

- W badaniu Tsironis 2020 pacjenci przyjmowali aksytynib w różnych liniach leczenia systemowego. W III linii leczenia przyjmowało go 12 osób (54,5%), w IV linii 4 osoby (18,2%), a w V i kolejnych liniach 6 osób (27,3%);
- W badaniu Tsironis 2020 brali udział również pacjenci z innym niż jasnokomórkowy, rakiem nerkowokomórkowym (5 osób, 23%);
- W żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów;

Powyższe kwestie ograniczają wnioskowanie w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii;

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu technologię alternatywną stanowi sorafenib. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących aksytynib z sorafenibem. W związku z powyższym efektywność technologii alternatywnej przedstawiono w oparciu ChPL Nexavar.

Skuteczność i bezpieczeństwo sorafenibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) oceniono w dwóch badaniach klinicznych.

Badanie 1 (badanie 11213) było wieloośrodkową, randomizowaną, podwójnie ślepą próbą kliniczną III fazy przeprowadzoną u 903 pacjentów. Włączono do niej wyłącznie pacjentów z jasnokomórkowym rakiem nerki oraz z małym i umiarkowanym ryzykiem wg MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Pierwotnymi punktami końcowymi badania były: przeżywalność ogólna oraz przeżywalność bez progresji choroby (ang. *progression-free survival*, PFS).

Około połowa chorych miała wartość 0 w skali wydolności ECOG, a połowa była w prognostycznej grupie o małym ryzyku wg MSKCC.

PFS oceniano z wykorzystaniem niezależnej, zaślepionej oceny radiologicznej, w oparciu o kryteria RECIST. Analizę PFS przeprowadzono przy 342 zdarzeniach końcowych dla 769 pacjentów. Mediana PFS wyniosła 167 dni dla pacjentów zrandomizowanych do grupy przyjmującej sorafenib w porównaniu do 84 dni w grupie przyjmującej placebo (hazard względny HR = 0,44; 95 % CI: 0,35 - 0,55;  $p < 0,000001$ ). Wiek pacjentów, grupa prognostyczna w/g MSKCC, ECOG PS oraz wcześniejsze leczenie nie miały wpływu na wielkość końcowego efektu terapeutycznego sorafenibu.

Pośrednią analizę (drugą pośrednią analizę) ogólnej przeżywalności przeprowadzono przy liczbie 367 zgonów, dla 903 pacjentów uczestniczących w badaniu. Nominalna wartość alfa dla tej analizy wyniosła 0,0094. Mediana przeżycia wyniosła 19,3 miesiąca dla pacjentów przyjmujących sorafenib w porównaniu do 15,9 miesięcy dla pacjentów z grupy placebo (HR = 0,77; 95 % CI: 0,63 - 0,95;  $p = 0,015$ ). W momencie tej analizy około 200 pacjentów zostało przeniesionych z grupy placebo do grupy przyjmującej sorafenib.

Badanie 2 było próbą kliniczną II fazy u pacjentów z przerzutami nowotworów złośliwych, w tym raka nerki (RCC), w której zaprzestawano terapii. Pacjenci otrzymujący sorafenib, u których stan choroby był stabilny zostali losowo przydzieleni do grupy placebo lub grupy kontynuującej terapię produktem sorafenib. Przeżywalność bez progresji choroby u pacjentów z RCC była znacząco dłuższa w grupie sorafenibu (163 dni) niż w grupie placebo (41 dni) ( $p = 0,0001$ , HR = 0,29).

Zgodnie z informacjami przekazanymi przez eksperta klinicznego w ramach ocenianego wniosku, obydwa leki, sorafenib i aksytynib, były porównywane ze sobą, ale na wcześniejszych etapach leczenia. W I linii – brak różnic w odniesieniu do PFS, w II linii – znamienne zwiększenie mediany PFS na korzyść aksytynibu.

### **Ocena konkurencyjności cenowej**

W ramach oceny konkurencyjności cenowej oszacowano koszt stosowania 3 miesięcznej terapii aksytynibem na podstawie informacji zawartych we wniosku oraz według Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Natomiast koszt 3 miesięcznej terapii technologii alternatywnej – sorafenibu (produkt leczniczy Nexavar) oszacowano na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia. Zgodnie ze zleceniem wnioskuje się o 3 opakowania leku Inlyta po 56 tabletek każde, co przy dawkowaniu 2 x 1 tabletki dziennie wystarczy na 84 dni terapii, analogicznie oszacowania przeprowadzono dla sorafenibu.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcznej terapii aksytynibem (84 dni) wynosi [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (54 295,92 PLN brutto). Natomiast koszt 3 miesięcznej terapii (84 dni) sorafenibem wynosi: 43 002,99 zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

Uwzględniono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania, w tym 1 polskie:

- European Association of Urology (EAU) 2020 europejskie;
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2020 amerykańskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 europejskie;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019 polskie.

Tylko 2 spośród 4 odnalezionych wytycznych klinicznych odnoszą się do leczenia IV linii jasnokomórkowego raka nerkowokomórkowego (NCCN 2020, EAU 2020. Jednak nie odnoszą się do kwestii terapii IV linii w sposób bezpośredni, a jedynie wymieniają substancje czynne, możliwe do zastosowania w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia. Obie wytyczne wymieniają wnioskowany aksytynib.

W wytycznych EAU 2020 jako terapię alternatywną, możliwą do zastosowania w ocenianym wskazaniu, w kolejnych, po pierwszej, liniach leczenia (bez doprecyzowania, w której) wskazuje się jakąkolwiek terapię celowaną na VEGF, która nie była wcześniej zastosowana w połączeniu z immunoterapią onkologiczną. Spośród inhibitorów kinazy tyrozynowej w wytycznych EAU 2020, celowane na VEGF wymieniane są: oceniany aksytynib oraz kabozantynib, sunitynib, pazopanib, sorafenib, lenwatinib i tiwazanib.

W wytycznych NCCN 2020 jako preferowane terapie celowane na VEGF wskazano: kabozantynib, niwolumab, ipilimumab+niwolumab oraz jako inne preferowane – lenwatinib+ewerolimus, aksytynib+pembrolizumab, ewerolimus, pazopanib, sunitynib oraz aksytynib+awelumab.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 23.07.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2017.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Inlyta (aksytynib) tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV 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 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 194/2020 z dnia 17 sierpnia 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Inlyta (aksytynib), tabletki á 5 mg, we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia oraz raportu nr OT.422.82.2020, z dnia 12 sierpnia 2020 r. „Inlyta (aksytynib) we wskazaniu: rak jasnokomórkowy nerki w fazie rozsiewu (ICD-10: C64) – IV linia leczenia”.