



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia 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)

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, we wskazaniu: jasnokomórkowy rak nerki w stadium rozsiewu w III i kolejnej linii leczenia (ICD-10: C64).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Z otrzymanych informacji wynika, że pacjent leczony był sunitynibem w pierwszej linii leczenia i niwolumabem w drugiej linii, a zatem nie jest dla niego dostępne leczenie III linii, refundowane w ramach programu lekowego. Przyjęto więc, że zlecenie dotyczy ewerolimusu stosowanego w III lub IV linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia sunitynibem i niwolumabem.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono 2 badania, w tym jedno spełniające kryteria włączenia do przeglądu systematycznego tylko częściowo, ze względu na szerszą niż oceniana populację badaną:

- randomizowane badanie METEOR, którego wyniki opisano w publikacjach Choueiri 2016, Cella 2018, Escudier 2018, Del Vecchio 2018, Powles 2018. W badaniu tym porównywano skuteczność kabozantynibu i ewerolimusu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy byli wcześniej leczeni min. 1 terapią systemową VEGF;*
- wielośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe Stukalin 2018, którego celem była ocena skuteczności leczenia IV linii u pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym.*

Odnaleziono również jedno trwające badanie obserwacyjne PAZOREAL, w którym oceniano m.in. skuteczność ewerolimusu w III linii leczenia, jednak



do momentu opracowania niniejszego raportu nie opublikowano wyników z tego badania.

W badaniu METEOR porównano ewerolimus (EWE) do kabozantynibu (KAB). Pacjenci w ≥ 2 linii leczenia stanowili 29% pacjentów z grupy KAB i 30% z grupy EWE. Dodatkowo przedstawiono wyniki badania METEOR dla OS i PFS w subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio przeciwciałami monoklonalnymi anty –PD-1/PD-L1, którzy stanowili 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.

Wyniki badania METEOR wskazują, że zastosowanie u pacjentów w ≥ 2 linii leczenia ewerolimusu w miejsce kabozantynibu wiązało się z większym ryzykiem zgonu, aczkolwiek ryzyko zgonu w grupie EWE było istotnie statystycznie większe jedynie w populacji ogólnej [HR=0,66 (95% CI: 0,53; 0,83) $p=0,00026$]. W subpopulacji pacjentów leczonych uprzednio 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.

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

W badaniu METEOR jakość życia oceniono na podstawie kwestionariuszy EQ-5D-5L (EuroQoL-5-Dimension-5-Level) oraz FKSI-19 (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-19). 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 pacjentów w badaniu METEOR zostały opisane w publikacji Cella 2018 i 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. Różnice między badanymi grupami, mierzone za pomocą kwestionariuszy EQ-5D, nie były istotne statystycznie.

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

Mediana przeżycia bez progresji choroby (PFS) w grupie EWE po 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. W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 mediana PFS w grupie EWE w IV linii leczenia wyniosła 3,6 miesiąca (95%CI: 3,0; 4,7).

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. W badaniu METEOR nie podano odrębnych wyników dla subpopulacji w ≥ 2 linii leczenia.

W retrospektywnym badaniu Stukalin 2018 odpowiedź na leczenie w grupie EWE w IV linii leczenia uzyskano u:

Odpowiedź całkowita (CR): 0/68 (0%) pacjentów,

Odpowiedź częściowa (PR): 2/68 (3%) pacjentów,

Stabilizacja choroby (StD): 27/68 (40%) pacjentów,

Progresja choroby (PD): 39/68 (57%) pacjentów.

Bezpieczeństwo stosowania

Do działań niepożądanych ewerolimusu, występujących wg ChPL 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.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Biorąc pod uwagę dane dotyczące jakości, skuteczności i bezpieczeństwa, EMA uznała, że stosunek korzyści do ryzyka ze stosowania ewerolimusu u pacjentów z zaawansowanym, nerkowokomórkowym rakiem nerki, u których doszło do progresji w trakcie lub po zakończeniu leczenia ukierunkowanego na VEGF, jest korzystny.

Konkurencyjność cenowa

W obliczeniach uwzględniono cenę ewerolimusu na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia, ponieważ jest ona [] niż cena ewerolimusu w DGL. Ceny kabozantynibu i aksytynibu (ważone udziałami) przyjęto na podstawie komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r. Lek Cabometyx znajduje się

na liście leków refundowanych od maja 2018 roku, a zatem nie jest pewne, czy jego cena obliczona na podstawie DGL odzwierciedla prawdziwy RSS.

Z przeanalizowanych danych wynika, że miesięczny koszt leczenia pacjenta lekiem Afinitor jest niższy o około [REDACTED] zł od kosztu leczenia kabozantynibem i o około [REDACTED] niższy od kosztu leczenia aksytynibem.

Warto zwrócić uwagę, że cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDACTED] od ceny leku Afinitor wynikającej z komunikatu DGL za okres styczeń-marzec 2019 r. Jednocześnie, cena leku Afinitor podana w zleceniu jest [REDACTED] od cen leków generycznych zawierających ewerolimus – Ewerolimusu Accord i Ewerolimusu Stada, które od 1 maja 2018 roku są refundowane w leczeniu raka nerki.

Miesięczny koszt terapii jednego pacjenta lekiem Ewerolimus Stada wynosi 5 148,00 zł (cena z obwieszczenia) w porównaniu do [REDACTED] zł w przypadku wnioskowanego leku (cena ze zlecenia).

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

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Populację docelową (500 pacjentów) przyjęto na podstawie opinii eksperta.

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

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Z wytycznych klinicznych wynika, że w tym przypadku w III linii należałoby w pierwszej kolejności zastosować kabozatynib, a w dalszej kolejności aksytynib lub ewerolimus. Również ekspert kliniczny wskazał kabozatynib i aksytynib jako potencjalne leczenie w ocenianym wskazaniu. Jako technologię alternatywną dla ewerolimusu w III linii przyjęto zatem kabozatynib i aksytynib, a w IV linii BSC.

Główne argumenty decyzji

Wykazano, że ewerolimus jest lekiem gorszym od kabozantynibu w leczeniu raka nerki pod względem PFS i nie wpływał na OS.

Wytyczne także wskazują na kabozantynib w III linii leczenia raka nerki.

Wytyczne ESMO wskazują na możliwość zastosowania ewerolimusu po wcześniejszym leczeniu inhibitorem wielokinazowym i niwolumabem lub kabozantynibem.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, 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.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Europharm Limited).