



## **Rekomendacja nr 54/2011**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych**

**z dnia 25 lipca 2011 r.**

### **w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej)**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zasadne jest usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Prezes uważa za zasadne umieszczenie przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”. Do czasu utworzenia programu zasadne wydaje się finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.

Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC – renal cell carcinoma) nie poddawanych leczeniu systemowemu wynosi 12 miesięcy, ale choroba może mieć bardzo indywidualny przebieg naturalny (gwałtowny, z szybką progresją lub powolny z okresową stabilizacją, a nawet samoistną regresją).

Należy podkreślić, że nie każdy pacjent może być leczony cytokinami, a co za tym idzie – sorafenibem w II linii leczenia - i dla tych pacjentów oraz dla osób, które nie odnoszą korzyści z leczenia TKI-VEGFR (inhibitory kinaz tyrozynowych - sunitynib) w II linii leczenia nie pozostaje do wyboru żadna inna opcja terapeutyczna niż ewerolimus. Według doniesienia konferencyjnego z 2011 roku<sup>5</sup> dotyczącego kryteriów efektywności i zasadności finansowania leków onkologicznych, ewerolimus spełnia jedno z wymienionych kryteriów (poprawa mediany przeżycia o 3 - 6 miesiąca i poprawa jakości życia) i warto go finansować, ponieważ wydłuża medianę czasu do progresji (jest to dodatkowa korzyść leku) o 4,9 miesiąca oraz przyczynia się do poprawy jakości życia. Ewerolimus opóźnia czas wystąpienia pogorszenia stanu sprawności ogólnej o 10 punktów procentowych według skali Karnofsky'ego.



Afinitor należy do leków sierocych i zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych terapią zostałaby objętych około ■■■ pacjentów. Bardzo ważne jest ściśle określenie populacji, dla której lek byłby przeznaczony i ustalenie bardzo precyzyjnych kryteriów włączania pacjentów do programu. Ze względu na dotychczasową niską kontrolę stosowania leku, bezwzględnie należy wprowadzić ściśle monitorowanie leczonych osób, czego nie gwarantuje program zdrowotny chemioterapii niestandardowej.

Powinien być prowadzony szczegółowy rejestr leczonych pacjentów, który umożliwi ocenę skuteczności leczenia i bezpieczeństwa terapii.

Zgodnie z stanowiskiem eksperta do leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej chorzy nie zawsze kwalifikowani są w sposób prawidłowy. Kryteria włączenia określone w programie terapeutycznym umożliwią podawanie leku pacjentom, u których przyniesie on największe korzyści.

Ponadto, przedstawiona przez producenta propozycja współpłacenia za lek jest pozytywna<sup>7</sup>, aczkolwiek niewystarczająca. Niezbędne są dalsze negocjacje, ponieważ finansowanie leku powinno mieć miejsce wyłącznie w przypadku dalszego obniżenia ceny lub większej partycypacji podmiotu odpowiedzialnego w kosztach leczenia, a tym samym **zbliżenia kosztu** uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) do prognozy efektywności kosztowej.

Z dostępnych informacji wynika, że podobne rozwiązanie wprowadzono m.in. we Włoszech, gdzie zdecydowano się na umowę w postaci płacenia za efekt zdrowotny.

Realizacja powyższych warunków umożliwi pacjentom dostęp do jedyne go leczenia (poza leczeniem paliatywnym) przy akceptowalnym poziomie kosztów, jak również przyczyni się do poznania faktycznej przydatności stosowania substancji czynnej ewerolimus w RCC.

Jednocześnie trzeba pamiętać, że ta sama substancja czynna ewerolimus w preparacie Certican stosowanym w profilaktyce odrzucania przeszczepów nie należy do leków sierocych. Nie posiada rejestracji do stosowania w RCC. Dawki stosowane w profilaktyce przeszczepów są około dwa razy mniejsze niż w RCC (Afinitor tabl. 5mg, 10mg; Certican tabl. 0,25mg, 0,75mg, tabl. do sporządzenia zawiesiny doustnej 0,25 mg).<sup>4,8</sup>

### **Problem zdrowotny**

ICD-10: C 64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły 3,8% zachorowań nowotworowych u mężczyzn i 2,6% u kobiet w Polsce (w ujęciu liczbowym – ogółem 4164 przypadki zachorowań). Zgony z tego powodu stanowiły odpowiednio 3,0% i 2,4% zgonów nowotworowych (w ujęciu liczbowym – ogółem 2563 przypadki zgonów). Współczynniki zachorowalności i umieralności dla nowotworów złośliwych nerek są najwyższe w najstarszej grupie wieku u obu płci (po 65 roku życia).<sup>2</sup>

Wśród guzów złośliwych nerki rozróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (rak nerkowokomórkowy, rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych, rak płaskonabłonkowy, rak przerzutowy) oraz zmiany pochodzenia nienabłonkowego (mezenchymalne, chłoniaki oraz przerzutowe). Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o badanie histologiczne. Najczęściej, bo w ponad 80%, stwierdzany jest rak nerkowokomórkowy (RCC – renal cell carcinoma). Rzadziej rozpoznawany jest rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych, czyli rak miedniczki nerkowej i moczowodu (ok. 5% wszystkich guzów nerki). W RCC ze względu na obraz histopatologiczny rozróżnia się raka jasnokomórkowego, raka brodawkowatego (oba wywodzące się z komórek cewek bliższych), raka chromofobnego oraz onocytomę, przy czym najczęstszym typem jest rak jasnokomórkowy dający w RCC od 65 do 75 odsetek przypadków.<sup>2</sup>

Klasyczne objawy guza nerki znane jako triada Virchowa (guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz) współwystępują dość rzadko (poniżej 5% chorych), zazwyczaj

w stadium zaawansowanym choroby z obecnymi przerzutami. W 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych (najczęściej USG) wykonywanych z innych wskazań. W chwili rozpoznania RCC, w 60-70% przypadków zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują miejscowe przerzuty (węzły chłonne i przylegające narządy), a w 20-25% stwierdza się przerzuty odległe (głównie do płuc, kości, mózgu, wątroby, nadnerczy). 5 lat przeżywa około 60% chorych, ale tylko poniżej 20% z przerzutami.<sup>2</sup>

Etiologia RCC jest nieznaną. Rolę najprawdopodobniej odgrywają takie czynniki, jak: zaburzenia genetyczne (np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel - Lindau), palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet, narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromieniowanie miednicy.<sup>2</sup>

Według podmiotu odpowiedzialnego liczebność populacji wnioskowanej w latach 2011 – 2013 wyniesie od ■ do ■ osób. Przyjęto, że każdy pacjent, u którego nie występują medyczne przeciwwskazania do otrzymania tego leku oraz u którego wystąpi progresja choroby po lub w trakcie terapii sunitynibem będzie się kwalifikował do leczenia ewerolimusem w ramach programu zdrowotnego. Ponieważ ewerolimus może być zastosowany jedynie u osób wcześniej leczonych sunitynibem, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ewerolimusem zależy od kształtu programu zdrowotnego leczenia raka nerki.<sup>2</sup>

Według danych sprzedażowych producenta prognozowana łączna liczba chorych leczonych ewerolimusem w 2010 roku w Europie to ■ osób. W Polsce według danych Narodowego Funduszu Zdrowia liczba chorych leczonych ewerolimusem w ramach chemioterapii niestandardowej w 2009 roku wyniosła ■, a w roku 2010 – ■.<sup>2</sup>

Zgodnie z danymi uzyskanymi ze stanowisk eksperckich następstwem raka nerki jest przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie. Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem złośliwym, który często w momencie rozpoznania jest chorobą zaawansowaną (uogólnioną). W momencie rozpoznania u około 30% chorych występują przerzuty, a u kolejnych 30% chorych do uogólnienia (rozsiewu) dochodzi w ciągu roku od rozpoznania choroby. Zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest oporny na leczenie chemioterapią i hormonoterapią, a jedyną opcją terapeutyczną stanowią leki ukierunkowane molekularnie (tzw. terapie celowane).<sup>2</sup>

Wg opinii ekspertów klinicznych wnioskowana technologia zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. „Technologia pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, a więc jest terapią ratującą życie (...). Jest to jedyna technologia o udowodnionej skuteczności w randomizowanym badaniu klinicznym w omawianym wskazaniu. Jednocześnie stosowanie tej terapii związane jest z występowaniem działań niepożądanych, które na ogół są łatwo możliwe do opanowania i nie wpływają niekorzystnie na jakość pacjentów. (...)”<sup>2</sup>

#### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Dostępne metody leczenia (dane z 2010 r.) obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmiętej części nerki, tylko u wybranych chorych), embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny), paliatywne leczenie operacyjne, chemioterapię i immunoterapię oraz leczenie adjuwantowe (stosowanie interferonu  $\alpha$  po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).<sup>2</sup>

W farmakoterapii chorych z rozsiałym rakiem nerki sama chemioterapia klasyczna (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna) jest nieskuteczna. Czasową poprawę i wydłużenie życia u chorych na RCC w stopniu IV można uzyskać stosując chemoimmunoterapię (chemioterapia plus interferon, niektórzy chorzy otrzymują także interleukinę 2 w dużych dawkach).<sup>2</sup>

Inne, nowsze metody farmakologiczne, dla których w ostatnich latach przedstawiono wyniki badań klinicznych, obejmują leki ukierunkowane molekularnie przeciwko VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor): drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib, pazopanib), przeciwciała monoklonalne – bewacyzumab oraz inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus).<sup>2</sup>

Wybór optymalnej terapii RCC powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami stosuje się klasyfikację wg Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników rokowniczych (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz krótki czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy). Sumowanie występujących czynników daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych: rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka, rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka, rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka.<sup>2</sup>

Należy zaznaczyć, że w przypadku nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC nie zostały jeszcze wypracowane obiektywne czynniki predykcyjne. Ponadto, w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniana była głównie farmakoterapia raka nerkowokomórkowego o histologii jasnokomórkowej lub o przeważającym komponente jasnokomórkowej ze względu na częstsze występowanie takiego typu raka w populacji chorych. Zatem obecnie prowadzone rozważania powinny dotyczyć wyłącznie wspomnianego typu histologicznego RCC.<sup>2</sup>

Algorytm postępowania farmakologicznego (stan na połowę 2010 roku) w przerzutowym RCC w Polsce:

W I linii leczenia w korzystnym i pośrednim rokowaniu (systemowe leczenie po wykluczeniu możliwości interwencji chirurgicznej) stosuje się: cytokiny (interleukina 2 w dużych dawkach oraz interferon alfa; jedynie u chorych o korzystnym rokowaniu po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc<sup>2,6</sup>; oczekiwaną korzyść z immunoterapii, głównie interferonem alfa, odnosi tylko niewielka grupa chorych o dobrym rokowaniu<sup>6</sup>); sunitinib (odsetek obiektywnych odpowiedzi klinicznych był istotnie wyższy w grupie chorych otrzymujących sunitinib w porównaniu do interferonu alfa w I linii leczenia, w badaniu III fazy<sup>6</sup>), bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem, pazopanib lub sorafenib. W niekorzystnym rokowaniu w rutynowym postępowaniu zaleca się temsyrolimus w I linii leczenia<sup>2</sup> (mediana czasu przeżycia całkowitego była znamienne większa u pacjentów przyjmujących temsyrolimus w porównaniu do interferonu alfa<sup>6</sup>).

W II linii leczenia stosuje się sorafenib, pazopanib lub ewerolimus w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych VEGF u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym.<sup>2</sup> Ewerolimus efektywnie inhibuje aktywność kinazy mTOR (Mammalian Target of Rapamycin), która stała się niewrażliwa na inhibitory kinaz tyrozynowych i umożliwia zahamowanie progresji procesu nowotworowego. W przypadku niepowodzenia immunoterapii zastosowanie inhibitorów kinaz tyrozynowych w II linii leczenia jest uzasadnione, należy jednak dodać, że dostępne wyniki dotyczą tylko sorafenibu (skuteczność sorafenibu wykazano w badaniu III fazy TARGET). Dodatkowo niedługo zostanie zarejestrowany aksytynib - do leczenia chorych z zaawansowanym RCC po niepowodzeniu immunoterapii.<sup>6</sup>

Polska, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2010

U chorych na RCC, u których w pierwszej linii leczenia stosowano cytokiny i pozostających — mimo progresji choroby — w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej należy przede wszystkim rozważyć podjęcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej — sorafenibem lub pazopanibem. Terapia ewerolimusem wpływa na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych wcześniej otrzymujących zwłaszcza sunitynib, w małym stopniu sorafenib. **Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi Afinitor pozostaje jednak opcją terapeutyczną u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których doszło do progresji po stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych VEGFR (szczególnie sunitynibu).** Sekwencyjne podawanie inhibitorów kinaz w rutynowej praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Ewerolimus jest selektywnym doustnym inhibitorem mTOR, pochodnym rapamycyny. mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.<sup>2</sup>

W przypadku braku finansowania ewerolimusu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym jedyną możliwością leczenia finansowaną ze środków publicznych jest zastosowanie standardowej opieki paliatywnej, która poprawia jakość życia chorych, nie wpływając jednocześnie na chorobę podstawową. Pozostałe leki zalecane w leczeniu II linii raka nerkowokomórkowego (sorafenib, pazopanib) mają inne wskazania: stosuje się je odpowiednio w leczeniu pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 (lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii) oraz u których wcześniej stosowano cytokiny.<sup>2</sup>

W opinii podmiotu odpowiedzialnego jedynym komparatorem dla ewerolimusu jest standardowa opieka paliatywna. Według aktualnej praktyki klinicznej i zaleceń PTOK w Polsce u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF stosowany jest jedynie ewerolimus.<sup>2</sup>

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej).<sup>2</sup>

Przekazany przez Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 23 listopada 2010 r. znak: MZ-PL-460-8365-353/GB/10 projekt programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”, który był przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej w dniu 27 czerwca 2011 r., nie uwzględnia zastosowania substancji czynnej ewerolimus.<sup>2</sup> W związku z powyższym wskazane jest włączenie przedmiotowej technologii do programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”.

### Efektywność kliniczna

Analizowaną populację, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ewerolimusu, stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.<sup>2</sup>

Przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. Do przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 RCT III fazy dla porównania ewerolimusu + BSC (best supportive care) z placebo + BSC. W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (The Cochrane Controlled Trials Register) nie odnaleziono badań pierwotnych III fazy spełniających kryteria włączenia do przeglądu, innych niż włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego. Odnaleziono 1 publikację z badania RECORD-1 (Beaumont 2011) dotyczącą wyników dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów, opublikowaną po przekazaniu analiz HTA przez podmiot odpowiedzialny.<sup>2</sup>

Badanie RECORD-1 jest randomizowanym badaniem klinicznym z podwójnie ślepą próbą, oceniano w nim skuteczność ewerolimusu u chorych na zaawansowanego RCC po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib). Chorzy, u których doszło do progresji podczas stosowania VEGFR-TKI lub w ciągu pół roku od zakończenia terapii byli włączani do badania. Dopuszczono możliwość wcześniejszej immunoterapii lub leczenia chorych bewacyzumabem. 416 chorych losowo przydzielono do ramienia z ewerolimusem lub placebo w stosunku 2:1. Większość chorych była wcześniej leczona przynajmniej dwoma liniami leczenia. Mediana czasu trwania badania wynosiła 141 dni dla ewerolimusu i 60 dni dla placebo. Mediana czasu do progresji ustalona w oparciu o centralną ocenę radiologiczną wyniosła dla ewerolimusu 4,9 miesiąca i 1,9 miesiąca dla placebo.<sup>6</sup>

Według doniesienia konferencyjnego z 2011 roku<sup>5</sup> dotyczącego kryteriów efektywności i zasadności finansowania leków onkologicznych, ewerolimus spełnia jedno z wymienionych kryteriów (poprawa mediany przeżycia o 3 - 6 miesiąca i poprawa jakości życia), ponieważ wydłuża medianę czasu do progresji (jest to dodatkowa korzyść leku), o 4,9 miesiąca oraz przyczynia się do poprawy jakości życia.

W ramach procedury cross-over 106 (76,2%) chorych otrzymujących placebo, u których stwierdzono progresję, zostało przeniesionych do ramienia z ewerolimusem. Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji chorych z ramienia placebo otrzymujących ewerolimus po progresji wyniosła 5,1 miesiąca.<sup>6</sup>

W grupie chorych leczonych ewerolimusem czas wolny od progresji oceniany zarówno przez niezależną komisję centralną, jak i przez badaczy był istotnie dłuższy w porównaniu do grupy placebo. Wśród chorych przyjmujących ewerolimus ryzyko progresji lub zgonu zostało zredukowane o 67%-68% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,43] oraz HR=0,32, [95% CI: 0,25; 0,41]), co było znamiennej różnicą.<sup>6</sup>

Ewerolimus najsilniej ze wszystkich ocenianych do tej pory leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu RCC zmniejsza względne ryzyko progresji (względna różnica to 67%) u chorych leczonych wcześniej (redukcja ryzyka progresji dla wcześniej stosowanego jedynie sunitynibu wynosi 66%, dla jedynie sorafenibu – 72%, dla obu inhibitorów kinaz tyrozynowych – 68%). Potwierdza to istotną aktywność ewerolimusu u chorych po niepowodzeniu drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz tyrozynowych. Odsetek stabilizacji choroby był dwukrotnie większy u osób otrzymujących lek aktywny (67% wobec 32%), natomiast obiektywne odpowiedzi kliniczne obserwowano tylko u 1,8% chorych leczonych ewerolimusem (odpowiedź częściowa). Tłumaczy to wydłużenie czasu wolnego od progresji oraz przemawia za faktem, że ewerolimus stanowi jedyną alternatywę leczenia w II linii po niepowodzeniu inhibitorów kinaz tyrozynowych.<sup>6</sup>

Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejszą terapię anty-VEGF wykazała, iż mediana PFS u chorych stosujących uprzednio:

- sunitynib - wynosi 3,9 miesiąca vs 1,8 miesiąca (HR=0,34 [0,23;0,51]),
- sorafenib – wynosi 5,9 miesiąca vs 2,8 miesiąca (HR=0,25 [0,16;0,42]),
- sunitynib i sorafenib – 4,0 miesiąca vs 1,8 miesiąca (HR=0,32 [0,19; 0,54]).<sup>2</sup>

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem całkowitego przeżycia pomiędzy grupami leczonymi ewerolimusem w porównaniu do placebo – 14,8 miesiąca wobec 14,4 miesiąca, jednakże na uzyskane wyniki wpływ miał fakt, iż pacjenci z grupy placebo po progresji otrzymywali ewerolimus. Analiza eliminująca wpływ cross-over na czas całkowitego przeżycia wskazała, że w ramieniu placebo wskaźnik wynosiłby 10 miesięcy, gdyby nie zastosowano ewerolimusu po progresji. Dodatkowo ewerolimus istotnie wydłuża również czas do pogorszenia sprawności ogólnej pacjenta wg skali Karnofsky'ego o 10%.<sup>2</sup>

Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów: czasu do istotnego klinicznie pogorszenia symptomów raka nerki ocenianych w kwestionariuszu FCSI-DRS (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms) oraz czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego ocenianych poprzez komponenty QLQ-C30 (Quality of Live Questionnaire). Podczas badania żaden z chorych nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST [Response Evaluation Criteria in Solid Tumors]). Najlepszą obiektywną odpowiedzią ocenianą przez niezależną komisję centralną było uzyskanie stabilizacji choroby, którą istotnie częściej obserwowano w grupie chorych otrzymujących ewerolimus. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem występowania częściowej odpowiedzi. Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpiła progresja choroby był istotnie większy w grupie otrzymującej ewerolimus.<sup>2</sup>

Informacje z innych źródeł

W publikacji Beaumont 2011 analizowano długoterminowe zmiany symptomów choroby oraz trendy jakości życia i funkcjonowania fizycznego pacjentów uczestniczących w podwójnie zaślepionej fazie badania RECORD-1. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy ewerolimusem a placebo pod względem objawów związanych z chorobą (wartość wskaźnika zmniejszyła się o około 0,7 pkt./miesiąc w odniesieniu do wartości podstawowej w analizowanych grupach;  $p=0,221$ ), natomiast różnica pod względem jakości życia i funkcjonowania fizycznego była niewielka (zmniejszenie wskaźnika w grupie placebo i ewerolimusu odpowiednio o 1,9 pkt./miesiąc vs 4pkt./miesiąc oraz 0,5 pkt./miesiąc vs 2,1 pkt./miesiąc).<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL)

Dane pochodzą z randomizowanego badania III fazy, w którym pacjentów z rakiem nerkowopochodnym z przerzutami leczono ewerolimusem ( $n=274$ ) i placebo ( $n=137$ ) w leczeniu raka nerkowopochodnego z przerzutami. W sumie ewerolimus podawano 165 pacjentom w dawce 10 mg/dobę przez  $\geq 4$  miesiące. Mediana wieku pacjentów wyniosła 61 lat (zakres 27-85 lat).<sup>4</sup>

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania  $\geq 2\%$ ) to: zmniejszenie stężenia limfocytów, zwiększenie stężenia glukozy, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie stężenia fosforanów, zwiększenie stężenia cholesterolu, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, zmęczenie i zapalenie płuc.<sup>4</sup>

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.<sup>4</sup>

W związku z przeglądem danych na temat bezpieczeństwa pochodzących z badań klinicznych, raportów spontanicznych otrzymanych przez podmiot po wejściu leku do obrotu oraz literatury medycznej, zdecydowano w czerwcu 2011 roku o wprowadzeniu do ChPL informacji na temat niewydolności nerek, ostrej niewydolności nerek oraz proteinurii, jako częstych działań niepożądanych oraz zatorowości płucnej jako nieczęstego działania niepożądanego.<sup>2</sup>

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania ewerolimus pochodzą głównie z badania RECORD-1. Na uwagę zwraca fakt, że publikacja przedstawia zdarzenia, które wystąpiły u więcej niż 10% wszystkich pacjentów. Ogółem, 40,1% pacjentów w grupie ewerolimus doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do 22,6% pacjentów w grupie placebo.<sup>2</sup>

Ogółem 36 (13%) chorych otrzymujących ewerolimus oraz 2 chorych przyjmujących placebo wykluczono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych; zaobserwowano co najmniej jednorazowe zmniejszenie dawki u 7% chorych z grupy ewerolimus i u 1% z grupy placebo; co najmniej jednorazowo wstrzymano leczenie u 38% i 11% chorych odpowiednio w grupie przyjmującej ewerolimus i placebo. Przerwanie terapii było spowodowane zdarzeniami niepożądanymi (35% w grupie ewerolimus, 9% w grupie placebo) oraz nieprawidłowymi wynikami laboratoryjnymi (3% w grupie ewerolimus, 2% w grupie placebo); do zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 występujących częściej w przypadku stosowania ewerolimusu zaliczono: nieinfekcyjne zapalenie płuc, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, duszność, zmęczenie, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, wzrost stężenia cholesterolu, trójglicerydów, glukozy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny i inne (Motzer 2010).<sup>2</sup>

Autorzy publikacji Motzer 2010 zwrócili uwagę na występowanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc u 37 pacjentów w grupie ewerolimus (nasilenie w stopniu 1 – 9 osób, w stopniu 2 – 18 osób, w stopniu 3 – 10 osób), przy czym powikłanie takie nie wystąpiło w grupie placebo. Ostatecznie u 10 osób podjęto decyzję o zaprzestaniu podawania leku – u 3 osób występowało nasilenie zapalenia w stopniu 2, u 7 osób w stopniu 3 (przy czym u 5 osób z nasileniem w stopniu 3 badania radiologiczne wykazały występowanie zapalenia przed podaniem ewerolimusu). U pozostałych osób z zapaleniem płuc w stopniu nasilenia  $\geq 2$  zastosowano zmniejszenie dawki ewerolimusu. Mediana czasu od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia objawów zapalenia wynosiła 108 dni (zakres od 24 do 257 dni). W związku z tym, u osób stosujących inhibitory mTOR przed ustaleniem rozpoznania zmian typu meta w płucach, zaleca się dokładne rozważenie możliwości wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc.<sup>2</sup>

Ze względu na działanie immunosupresyjne inhibitorów mTOR ewerolimus zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, w tym oportunistycznych, szczególnie w przypadku pacjentów wyniszczonych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. W badaniu RECORD-1 zgłoszono 4 przypadki zgonów pacjentów z powodów innych niż tylko choroba podstawowa i w 3 z nich śmierć związana była z następującymi infekcjami: kandydozowe zapalenie płuc/sepsa w połączeniu z ostrym zespołem niewydolności oddechowej, sepsa przypuszczalnie o podłożu bakteryjnym oraz nawracająca aspergiloza oskrzelowo-płucna. Czwarty pacjent zmarł z powodu ostrej niewydolności oddechowej w połączeniu z progresją choroby podstawowej.<sup>2</sup>

Zgodnie z Aneksm II dołączonym do Decyzji Komisji Europejskiej z dnia 3 sierpnia 2009 roku, dopuszczającej do obrotu Afinitor, podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 2.3 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Na czas opracowywania raportu analityk nie dysponował Planem Zarządzania Ryzykiem dla ewerolimusu ani danymi pochodzącymi z w/w badań i działań.<sup>2</sup>

Badanie REACT: RAD001 Expanded Access Clinical Trial in RCC (abstrakt)

Uzyskano wyniki zbliżone do badania RECORD-1. Najczęściej występujące działania niepożądane 3 lub 4 stopnia to anemia (13,4%), zmęczenie (6,7%), duszność (6,4%). Najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanym była duszność (5,0%), zapalenie płuc (4,7%) i anemia (4,1%). Średnia



intensywność dawki ewerolimusy wyniosła 10 mg/dzień, a względna intensywność dawki u 68,9% pacjentów wyniosła od 0,90 do 1,10.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Celem analizy była ocena opłacalności i zasadności finansowania ewerolimusy, podawanego doustnie w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekami hamującymi czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (terapia anty-VEGF). Przedstawiono uzasadnienie ceny ewerolimusy oraz analizę ekonomiczną, w której dokonano oceny opłacalności stosowania ewerolimusy względem standardowej opieki paliatywnej (BSC).<sup>2</sup>

Analizę wykonano w dwóch wariantach, w obu z nich analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), założono finansowanie ze środków publicznych ewerolimusy w ramach programu zdrowotnego. Populację stanowili pacjenci u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF. Interwencjami porównywanymi były ewerolimus i BSC. Modelowano koszty dla przyjętych założeń, nie przeprowadzono modelowania dla efektów zdrowotnych (włączono bezpośrednio mediany z publikacji Motzer 2010). Długość leczenia ewerolimusem wynosiła 4,7 mies., a BSC – 1,9 mies. Uwzględniono koszty bezpośrednio: koszt ewerolimusy i koszt terapii działań niepożądanych (infekcje, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia). Nie przeprowadzono dyskontowania (w wariantcie I ze względu na zbyt krótki horyzont czasowy analizy).<sup>2</sup>

Założenia wariantu I: koszty leczenia chorych w czasie po wystąpieniu progresji należą do kategorii kosztów wspólnych. Przyjęto, że jedyne różnice w kosztach generowane są w czasie wolnym od progresji choroby, koszt BSC jest kosztem nieróżniącym, za koszty nieróżniące uznano koszty diagnostyki i monitorowania oraz przyjęto określony sposób leczenia działań niepożądanych. Założenia wariantu II: różnicę kosztów uzyskaną w wariantcie I zwiększono o koszt opieki paliatywnej podczas zyskanych 4,8 miesiąca życia (koszt różniący), pacjenci otrzymują leki przeciwbólowe oraz porady w poradni medycyny paliatywnej.<sup>2</sup>

W wariantcie I efekt zdrowotny przedstawiono w postaci PFS (czas wolny od progresji), na podstawie wyników badania RECORD-1, horyzont czasowy wynosił 4,9 miesiąca (horyzont nie przekracza horyzontu RCT RECORD-1); w wariantcie II - efekt zdrowotny przedstawiono w postaci zyskanych lat życia (na podstawie modelowania metodą RPSFT (Rank Preserving Structural Failure Time), którego wyniki przedstawiono w Motzer 2010), horyzont czasowy wynosił 14,8 miesięcy (horyzont nie przekracza horyzontu RCT RECORD-1).

Efektami zdrowotnymi uwzględnionymi w wariantcie I były: PFS (ewerolimus vs BSC: 4,9 vs.1,9 mies.), OS (całkowity czas przeżycia) - brak istotnych różnic, odsetek pacjentów bez progresji po 6 mies. terapii, czas do pogorszenia KPS (stan sprawności pacjenta wg skali Karnofsky'ego) o 10%, odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby oraz działania niepożądane 3 i 4 stopnia (odsetki zgodne z Motzer 2010). W wariantcie II uwzględniono: OS (ewerolimus vs BSC: 14,8 vs 10 mies.) – wg Motzer 2010, PFS (ewerolimus vs BSC: 4,9 vs.1,9 mies.) oraz działania niepożądane 3 i 4 stopnia. W wariantcie I przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości (koszt ewerolimusy – umowa podziału ryzyka, koszt leczenia ADR (Adverse Drug Reaction), PFS - zakres, długość leczenia - zakres) i wielokierunkowa (PFS + długość leczenia; metoda Monte Carlo).<sup>2</sup>

Wartość parametru ICER dla ewerolimusy względem BSC (Best Standard Care) wynosi około ■ PLN za dodatkowy rok życia bez progresji choroby. Autorzy analizy producenta podkreślają, że czas wolny od progresji choroby nie jest jedynym efektem zdrowotnym, dla którego w analizie klinicznej zidentyfikowano istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią ewerolimusem i BSC. Do efektów tych należą: odsetek pacjentów osiągających stabilizację choroby oraz prawdopodobieństwo uniknięcia progresji po 6 miesiącach leczenia.<sup>2</sup>

Według najnowszych danych w wyniku zawarcia porozumienia między producentem a Ministerstwem Zdrowia koszt jednostkowy terapii chorego ewerolimusem

3,7

W analizie wykonanej z uwzględnieniem potencjalnych różnic w czasie przeżycia chorych, określonych na podstawie wyników modelowania przedstawionych w publikacji Motzer 2010, wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) wyniósł około ■ PLN.<sup>2</sup>

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu I

Nie wykazano istotnego wpływu parametrów kosztowych na wyniki analizy. Wpływ na wynik analizy ma natomiast zmiana wartości parametru PFS. Po uwzględnieniu skrajnych wartości dla parametru PFS u chorych leczonych ewerolimusem (określonych w oparciu o publikację Motzer 2010), współczynnik ICER uległ zwiększeniu o ■ w przypadku skrócenia PFS oraz uległ zmniejszeniu o ■, gdy przyjęto górną granicę przedziału ufności jako wartość czasu wolnego od progresji choroby. Uwzględnienie w analizie skrajnych wartości PFS dla chorych leczonych BSC w małym stopniu powoduje zmianę ICER. Kolejnym istotnym parametrem w analizie okazał się być czas leczenia chorych ewerolimusem. Wynika to z faktu, że parametr ten bezpośrednio wpływa na wielkość kosztów leczenia chorych z mRCC tą technologią medyczną. Zmiana czasu trwania leczenia z 4,7 miesiący do 0,6 miesiący powoduje spadek ICER o niemal ■, zaś wydłużenie czasu leczenia do 15 miesięcy wpływa na zwiększenie współczynnika ICER o ponad ■.<sup>2</sup>

Dla wariantu II nie przeprowadzono analizy wrażliwości.<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ewerolimusu, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych, u których wystąpiła progresja po lub w trakcie wcześniejszej terapii preparatami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.<sup>2</sup>

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia finansowania ewerolimusu przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (lata 2011-2013) z perspektywy płatnika publicznego –NFZ (uznano, iż wartość kosztów ponoszonych przez pacjenta jest „nieznacząca”).

Populację badaną w analizie stanowią wszyscy chorzy z jasnokomórkowym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których wystąpiła progresja po lub w trakcie terapii lekami anti-VEGF (przyjęto, iż ewerolimusem mogą być leczeni chorzy po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem i pazopanibem w I bądź II linii). Wielkość tej populacji została oszacowana w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane epidemiologiczne, opinię ekspertów klinicznych, dane sprzedażowe oraz dane dotyczące umów zawartych przez oddziały wojewódzkie NFZ.<sup>2</sup>

Porównano koszty 3 scenariuszy:

- scenariusz istniejący: brak finansowania ewerolimusu ze środków publicznych (lek ten nie jest stosowany w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerki”, nie może też być stosowany w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej); pacjenci z progresją w trakcie lub po terapii anti-VEGF otrzymują wyłącznie BSC,
- scenariusz nowy I: finansowanie ewerolimusu i sunitynibu w ramach programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowokomórkowego”,
- scenariusz nowy II: finansowanie ewerolimusu, sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, interferonu alfa 2a w ramach programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowokomórkowego”.

W każdym scenariuszu analizowano dwie opcje: (1) wszystkie koszty terapii ewerolimusem ponosi płatnik publiczny, (2) pomiędzy regulatorem i podmiotem odpowiedzialnym zostanie zawarta umowa podziału ryzyka, w wyniku której podmiot odpowiedzialny finansuje ██████████ leku. Dla każdej opcji w ramach scenariuszy oszacowano warianty analizy: prawdopodobny, minimalny i maksymalny, różniące się prognozowaną liczbą pacjentów.

Uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne: koszty ewerolimusu oraz koszty leczenia działań niepożądanych.<sup>2</sup>

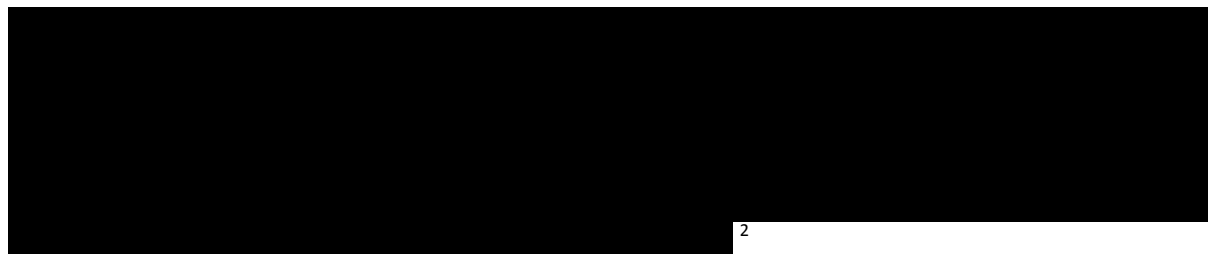
Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

- przy braku umowy podziału ryzyka (RSS) wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około █████ PLN, █████ PLN oraz █████ PLN,
- w przypadku zawarcia RSS wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około █████ PLN, █████ PLN oraz █████ PLN.<sup>2</sup>

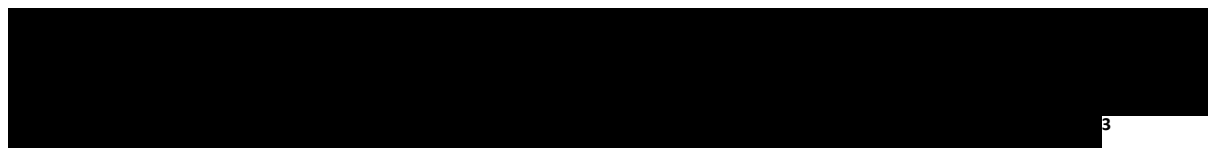
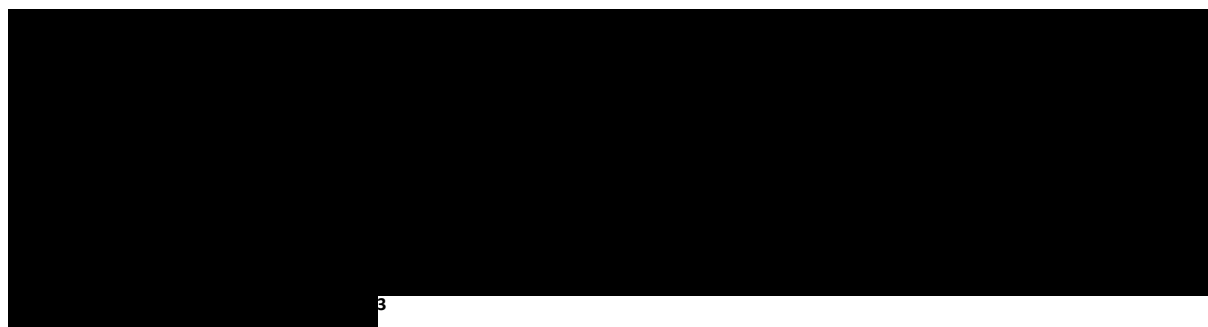
Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib, sorafenib, pazopanib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

- przy braku RSS wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego odpowiednio o █████ PLN, █████ PLN oraz █████ PLN,
- w przypadku zawarcia RSS wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około █████ PLN, █████ PLN oraz █████ PLN.<sup>2</sup>

Propozycja umowy podziału ryzyka (RSS)



Nowa propozycja porozumienia podziału ryzyka<sup>7</sup>



Wg podmiotu odpowiedzialnego zaproponowana umowa podziału ryzyka w istotny sposób rekompensuje występujące niepewności związane z oszacowaniem średniej długości stosowania ewerolimusu przez pacjentów oraz z faktem, iż w badaniu Motzer 2010 nie wykazano istnienia

statystycznie istotnych różnic w długości czasu przeżycia całkowitego chorych pomiędzy grupą badaną i kontrolną, więc dokonano analizy wyników sprzed zmiany leczenia u chorych w grupie kontrolnej. Podkreślono, iż istnieje zatem wysoka szansa, że zastosowanie ewerolimusu wpływa korzystnie na długość życia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym.<sup>2</sup>

Afinitor posiada status leku sierociego. Jest on aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Według Analizy Ekonomicznej producenta na rok 2009 koszty refundacji ewerolimusu we wskazaniu wg ICD-10 C64 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wg systemów informatycznych NFZ (stan na 12.05.2011) wyniosły ponad ■■■ PLN, a na rok 2010 – ponad ■■■ PLN. Cena netto substancji czynnej ewerolimus w Polsce wg podmiotu odpowiedzialnego wyniosła za 1 mg ponad ■■■ PLN, za opakowanie (30 tabl.) – około ■■■ PLN, cena detaliczna za 1mg – około ■■■ PLN, koszt jednostkowy terapii ewerolimusem ponoszony przez płatnika bez RSS – około ■■■ PLN, z uwzględnieniem RSS – ponad ■■■ PLN. Według danych NFZ, koszt jednostkowy terapii ewerolimusem ponoszony przez płatnika bez RSS wyniosłby ponad ■■■ PLN.<sup>2</sup>

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono łącznie 10 rekomendacji klinicznych, z czego tylko jedna nie zaleca stosowania ewerolimusu w leczeniu raka nerki.

#### Francja, Prescrire 2011, 2010

Prescrire nie rekomenduje stosowania ewerolimusu w drugiej linii terapii u pacjentów z mRCC z uwagi na brak dowodów, aby lek wydłużał czas całkowitego przeżycia. Prescrire podkreśla, iż wyniki dla zastosowania ewerolimusu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TKI (Tyrosine-Kinase Inhibitor) są niepewne. W rekomendacji z 2010 r. Prescrire określiło ewerolimus jako "nic nowego". Działanie immunosupresyjne ewerolimusu, stosowanego w raku nerki w wyższej dawce, prowadzi do licznych działań niepożądanych. W praktyce wartość tego leku jest wątpliwa, a korzyść kliniczna z zastosowania w leczeniu raka nerki po niepowodzeniu kilku terapii jest niepewna, stąd lepiej skupić się na poprawie opieki nad pacjentami. Prescrire zauważa też fakt, iż trudność w określeniu momentu progresji choroby jest przedmiotem sporów pomiędzy specjalistami z agencji i badaczami, co osłabia poziom wiarygodności wyników.<sup>2</sup>

#### USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2011

U pacjentów z nieresekcyjnym RCC w stadium IV lub nawrotowym, z przewagą typu jasnokomórkowego ewerolimus jest rekomendowany po stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (kategoria I rekomendacji).<sup>2</sup>

#### Europa, European Association of Urology (EAU), 2010

Ewerolimus może być rekomendowany jako terapia drugiej linii po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (terapia VEGFR) u pacjentów cierpiących na mRCC (kategoria A rekomendacji).<sup>2</sup>

#### Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO), 2010

U pacjentów z mRCC typu jasnokomórkowego, u których stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej zakończyło się niepowodzeniem, ewerolimus jest standardem leczenia [rekomendacja I, A].<sup>2</sup>

#### Europa, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 2009

Ewerolimus jest lekiem z wyboru u pacjentów z przerzutowym RCC, u których choroba postępuje po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (kategoria 1b rekomendacji).<sup>2</sup>

#### Hiszpania, Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH), 2011

Pacjenci otrzymują ewerolimus w 2 i 3 linii leczenia. Ewerolimus to lek dobrze tolerowany, który wykazał skuteczność w zmniejszeniu ryzyka progresji choroby u pacjentów z aRCC (Advanced Renal Cell Carcinoma) o histologii jasnokomórkowej w ogólnie dobrym stanie, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej zakończyło się niepowodzeniem. Analiza ekonomiczna wykazała, iż ICER dla porównania ewerolimusu z BSC wyniósł >30,000 €/ QALY.<sup>2</sup>

Kanada, Health Canada (HC), 2010

Na podstawie analizy jakości, efektywności i bezpieczeństwa HC jest zdania, iż stosunek korzyść/ryzyko w przypadku ewerolimusu jest korzystny u pacjentów z mRCC o histologii jasnokomórkowej, po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem (VEGFr TKI). W populacji tej dotychczas nie wykazano efektywności innej opcji terapeutycznej. Lek wykazuje umiarkowaną toksyczność (główne ADR to zapalenie płuc i infekcje) i prawdopodobnie wydłuża przeżycie pacjentów. Podmiot odpowiedzialny przedstawił plan zarządzania ryzykiem odnośnie m.in. doniesień na temat reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B pojawiających się w praktyce klinicznej.<sup>2</sup>

Kanada, Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF), 2009

Ewerolimus jest lekiem o akceptowalnym profilu toksyczności, który znacząco wydłuża PFS w porównaniu do placebo u pacjentów z mRCC, u których stosowanie sunitynibu lub sorafenibu (lub obu) zakończyło się niepowodzeniem. CKCF zaleca stosowanie ewerolimusu po niepowodzeniu terapii I linii z użyciem innych substancji stosowanych w terapii celowanej.<sup>2</sup>

Kanada, Cancer Care Ontario (CCO), 2009

CCO rekomenduje ewerolimus w II lub III linii terapii raka nerkowokomórkowego u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, sorafenibem lub obydwoma lekami w oparciu o 70% redukcję ryzyka progresji choroby.<sup>2</sup>

Niemcy, Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie (DGHO), 2011

Ewerolimus stosuje się u pacjentów, u których leczenie sorafenibem, sunitynibem oraz immunoterapią nie przyniosło pożądanych rezultatów. W porównaniu do placebo, znacząco wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby.<sup>2</sup>

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Odnaleziono łącznie 7 rekomendacji finansowych, z czego 4 nie zalecają finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w leczeniu raka nerki.<sup>2</sup>

Francja, Haute Autorite de Sante (HAS), 2010

HAS rekomenduje finansowanie ewerolimusu ze środków publicznych w leczeniu II lub III linii pacjentów z aRCC, u których wystąpił postęp choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii anty-VEGF (sunitynib, sorafenib, bewacyzumab).<sup>2</sup>

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2010

CVZ rekomenduje finansowanie ewerolimusu w ramach załącznika 1b ubezpieczenia zdrowotnego. Ze względu na status leku sierocego podmiot odpowiedzialny zwolniono z przedstawienia analizy farmakoekonomicznej. W II linii leczenia chorych z aRCC i korzystnym lub pośrednim rokowaniem ewerolimus ma mniejszą wartość terapeutyczną w porównaniu z sunitynibem / sorafenibem ze względu na brak wystarczających danych. Natomiast w III linii po progresji choroby mimo wcześniejszego leczenia interferonem alfa (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem), a następnie sorafenibem (lub sunitynibem) lub gdy leczenie to nie jest tolerowane, ewerolimus ma wartość terapeutyczną w porównaniu z BSC. CVZ podkreśla, że obserwowanej w porównaniu ewerolimusu z placebo poprawie PFS nie towarzyszyła poprawa jakości życia. Profil bezpieczeństwa leku pod względem ciężkości i częstotliwości wydaje się podobny do sunitynibu i sorafenibu.<sup>2</sup>

Szwecja, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV), 2010

TLV rekomenduje finansowanie ewerolimusu w terapii RCC. Koszt za QALY jest wysoki, jednakże biorąc pod uwagę charakter choroby wydaje się uzasadniony.<sup>2</sup>

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010

Ewerolimus nie jest rekomendowany w ramach NHS Scotland w leczeniu pacjentów z aRCC, u których wystąpiła progresja choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii celowanej VEGF. Ewerolimus w połączeniu z BSC zwiększa medianę PFS (zastępczy punkt końcowy) o 3 miesiące w porównaniu z placebo + BSC u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów, jednakże argumentacja podmiotu uzasadniająca koszty leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie była wystarczająca.<sup>2</sup>

Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2011

NICE nie rekomenduje ewerolimusu w leczeniu II linii aRCC, ze względu na fakt, iż terapia ta nie zapewnia korzyści, które uzasadniałyby jej wysoki koszt. W ocenie rozważono 2 wersje zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny „Schematu dostępu pacjenta”: 1) w którym opakowanie ewerolimusu jest finansowane przez producenta, a każde kolejne oferowane ze zniżką, szczegóły 2) utajniono.<sup>2</sup>

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2009, 2010

PBAC nie rekomenduje finansowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z ccRCC w stadium IV, po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem, ze względu na niepewną korzyść kliniczną w odniesieniu do całkowitego przeżycia oraz wysoki i obciążony niepewnością współczynnik kosztów efektywności. Jakkolwiek wykazano niewielkie, lecz istotne statystycznie różnice w porównaniu z placebo pod względem PFS, PBAC jest zdania, iż określona radiologicznie progresja nie jest dobrym predyktorem dla przeżycia całkowitego. W 2010 r. podtrzymano negatywną decyzję (populacja: pacjenci z progresją po lub nietolerujący sunitynibu), podkreślając brak bezpośrednich dowodów potwierdzających poprawę OS lub jakości życia oraz niepewność związaną z klinicznym znaczeniem korzyści w postaci zyskanego 3-miesięcznego PFS.<sup>2</sup>

Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED), 2011

CED nie rekomendował finansowania ewerolimusu ze środków publicznych. Jakkolwiek lek ten zmniejsza ryzyko progresji choroby u pacjentów z mRCC, u których wcześniej wystąpiła progresja po alternatywnych terapiach, wysoki koszt nie jest uzasadniony. W oparciu o rekomendację CED decydent podjął decyzję o refundacji ewerolimusu po negocjacjach cenowych z podmiotem odpowiedzialnym.<sup>2</sup>

Na podstawie odnalezionych danych ewerolimus jest refundowany w 5 krajach: Czechach, Finlandii, Hiszpanii, Holandii, Słowacji oraz Szwajcarii. W Wielkiej Brytanii ewerolimus nie jest refundowany.<sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 19 kwietnia 2010 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10) oraz pism z dnia 25 maja 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-268/GB/10), 14 czerwca 2010 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-274/GB/10), 7 marca 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-395/GB/11) oraz 2 maja 2011 r. (znak pisma: MZ-PLE-460-8365-416/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej), na podstawie art. 31e, f oraz h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor)”.
2. Raport AOTM-OT-0384, Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu pacjentów z rakiem nerki, Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Aktualizacja raportu AOTM-OT-0384 – Prezentacja: Leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej ewerolimus (Afinitor®), Rada Konsultacyjna, Warszawa dn. 25 lipca 2011 r.
4. Charakterystyka produktu leczniczego.
5. Third Annual Oncology Market and Patient Access Conference, New models for optimising the financing of cancer drugs, Conference, Barcelona, February 2011, Prepared by Brian Godman.
6. Informacja od Konsultanta Krajowego.
7. Informacja Ministerstwa Zdrowia o współpłaceniu podmiotu odpowiedzialnego - pismo z dnia 19 lipca 2011 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-450/GB/11).
8. Streszczenie Europejskiego Publicznego Sprawozdania Oceniającego- Afinitor (ewerolimus).