



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 34/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5, D30.0, D33.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej, brak rekomendacji klinicznych międzynarodowych (EAU 2010, NCCN 2014, PUO 2011, ESMO 2010, NCCN 2009) dotyczących leczenia farmakologicznego we wnioskowanym wskazaniu. Brak publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu a jedno badanie randomizowane dotyczące skuteczności leczenia ewerolimusu w leczeniu niezłośliwego nowotworu nerki (angiomyolipoma), u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym nie może być podstawą do jego refundacji w przedmiotowym wskazaniu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe) w „Programie leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Problem zdrowotny

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanyymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.



Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe).

Do łagodnych (niezłośliwych) nowotworów nerek zalicza się:

- Onkocytoma (oncocytoma) – guz nowotworowy wywodzący się z komórek wtrąconych cewek zbiorczych;
- Angiomyolipoma (angiomyolipoma renis) – inaczej naczyńniakomięśniakotłuszczak, guz pochodzenia mezenchymalnego, zbudowany z naczyń krwionośnych, mięśni gładkich i tkanki tłuszczowej w różnych proporcjach;
- inne nowotwory niezłośliwe nerek – dość częstym nowotworem łagodnym jest zazwyczaj bezobjawowy guz rdzenia wywodzący się z komórek śródmiąższowych (renomedullary interstitial renal tumor). Bardzo rzadko występuje guz komórek aparatu przykłębuszkowego (reninoma), który w obrazie klinicznym charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, wynikającym z nadmiaru reniny i wzmożonej aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie medyczne w przedmiotowych wskazaniach w Polsce refundowane są następujące substancje:

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, z wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 komory mózgowe: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych: D30.0 nerka: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

D33 niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: D33.0 mózg nadnamiotowe: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Wyszukiwanie zgodnie ze zleceniem ograniczono do niezłośliwych nowotworów nerki. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane (2:1) badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu (n=79) w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym w porównaniu z placebo (n=39). Opisywana populacja stanowi zawężenie

populacji wnioskowanej. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania włączono 118 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym powyżej 18 roku życia, u których zdiagnozowano angiomyolipoma nerki o dłuższej średnicy wynoszącej co najmniej 3 cm. Ewerolimus podawano w dawce 10 mg /doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zaślepienie utrzymywano do momentu uzyskania progresji, wystąpienia działań niepożądanych lub rezygnacji z udziału w badaniu.

Różnica w odpowiedzi na leczenie, definiowana jako redukcja objętości guza o co najmniej 50% w stosunku do stadium początkowego i brak progresji guza, pomiędzy ramionami badania wyniosła 42% (95%CI: 24-58, $p=0,0001$); 33/79 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0/39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie mężczyzn oraz w grupie pacjentów w wieku poniżej 30 roku życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany odsetek chorych, u których uzyskano 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 98% w grupie ewerolimusu (95%CI: 89-100) oraz 83% w grupie placebo (95%CI: 65-93%). Szacowany odsetek chorych, u których uzyskano 12-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 92% w grupie ewerolimusu (95%CI: 65-98) oraz 25% w grupie placebo (95%CI: 1-64%). Mediana czasu do wystąpienia progresji angiomyolipoma wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo.

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu. Odnaleziono jedno badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie (w ciągu 2 miesięcy) tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14 z dnia 2014-01-08. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania EXIST-1 włączono 117 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (pediatrycznych i dorosłych), u których zdiagnozowano gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Było to badanie randomizowane (2:1) dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu ($n=78$) w porównaniu z placebo ($n=39$). Ewerolimus podawano w dawce 4-5 mg/m² powierzchni ciała/doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie definiowana jako redukcja objętości guza o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym.

Różnica w odsetkach odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramionami badania wyniosła 34,62% (95%CI: 15,10-52,37, $p=0,0001$); 27/78 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0/39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie kobiet oraz w grupie pacjentów w wieku 3-18 lat. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany odsetek pacjentów, u których uzyskano 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 100% w grupie ewerolimusu oraz 86% w grupie placebo ($p=0,0002$).

Odnaleziono również abstrakt Nguyen 2006 prezentujący wyniki małego niekomparatywnego badania I/II fazy oceniającego skuteczność ewerolimusu w schemacie z gefitynibem, w populacji pacjentów, u których zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego mózgu. Z uwagi na konstrukcję badania nie jest możliwe ocenienie skuteczności ewerolimusu w ocenianym wskazaniu. Dodatkowo gefitynib nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach, co uniemożliwia finansowanie go w takiej terapii złożonej.

W serwisie clinicaltrials.gov odnaleziono informację na temat trwającego aktualnie badania I/II fazy dotyczącego skuteczności ewerolimusu w połączeniu z temozolomidem lub radioterapią w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego, którego wyniki mają być opublikowane w grudniu 2014 roku.

W badaniu EXIST-1 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: owrzodzenia ust 1 (1%); zapalenie jamy ustnej 6 (8%); drgawki 4 (5%); gorączka 5 (6%), wymioty 1

(1%), zaburzenia górnych dróg oddechowych 1 (1%); zapalenie oskrzeli 3 (4%); zapalenie ucha środkowego 1 (1%). Pomimo wystąpienia działań niepożądanych w grupie ewerolimusu żaden z pacjentów nie przerwał terapii. W badaniu EXIST-2 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości (nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia): zapalenie jamy ustnej 1 (1%), aftoza 2 (3%); zmęczenie 1 (1%); owrzodzenia ust 2 (3%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie jamy ustnej 48% (37 / 79); przeziębienie 24% (19 / 79); trądzikowe zmiany skóry 22% (17 / 79).

Obserwowano zaburzenia czynności nerek, zakażenia, leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, niedokrwistość, trombocytopenię. Obserwowano również zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów oraz glukozy. Z powodu działania immunosupresyjnego może dochodzić do ciężkiego przebiegu infekcji oraz infekcji oportunistycznych.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

We wskazaniu C71.5 ewerolimus był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013 (I półrocze), wartość refundacji wyniosła ponad 4,7 mln PLN. We wskazaniu D30.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) ponad 0,6 mln PLN. We wskazaniu D33 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) 0,2 mln PLN. We wskazaniu D33.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 2,1 mln PLN, a w 2013 roku (I półrocze) 0,9 mln PLN.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje odnoszące się do postępowania w niezłośliwym raku nerki. Odnaleziono również 3 rekomendacje dotyczące postępowania w złośliwych nowotworach mózgu. Jedna z nich odniosła się również do postępowania w nowotworach niezłośliwych. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

Odnaleziono dokument kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia, pochodzący z 4 listopada 2013 roku, ogłaszający rozpoczęcie procesu refundacyjnego dla ewerolimusu (Afinitor) w angiomyolipoma nerki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i którzy nie muszą być poddani niezwłocznej operacji chirurgicznej usunięcia nowotworu (Ontario 2013).

Odnaleziono także pozytywną decyzję refundacyjną HAS dotyczącą stosowania ewerolimusu w angiomyolipoma (AML) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej oraz u pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA), u których zdiagnozowano stwardnienie guzowate i którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus (Afinitor) refundowany jest we Francji w 65% (HAS 2013).

Zgodnie z dokumentem HAS 2013 ewerolimus (Afinitor) jest obecnie refundowany w obu wskazaniach na terenie Niemiec, W SEGA na terenie Wielkiej Brytanii, AML w trakcie oceny. W trakcie oceny w obu wskazaniach znajduje się w Hiszpanii i we Włoszech.

Ewerolimus (Votubia) we wskazaniu SEGA w stwardnieniu guzowatym znajduje się w trakcie oceny AOTM.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu Votubia (ewerolimus), w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0 Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-RK-431-1/2014, styczeń 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.