



Rekomendacja nr 72/2014

z dnia 10 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80, realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".

Ewerolimus to substancja czynna o celowanej aktywności - powinna być stosowana wyłącznie w przypadku nowotworów o ustalonym punkcie wyjścia.

Brak jest danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania ewerolimusu we wnioskowanym rozpoznaniu – dostępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych lub też badania I fazy nie uzasadniają finansowania tej technologii ze środków publicznych.

Przedmiot wniosku

Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w tym ewerolimusu (Afinitor) we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania



laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewerolimus [40-O-(2-hydroksyetylowa) pochodna rapamycyny] jest lekiem immunosupresyjnym blokującym proliferację limfocytów T i B indukowaną przez cytokiny (głównie IL-2 i IL-15). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie 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 (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek nowotworowych, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Wskazania to zapobieganie odrzucaniu allogenicznych przeszczepów serca i nerek oraz zaawansowane nowotwory.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: *Leczenie raka nerki* (ICD-10 C 64) (załącznik B.10.) oraz *Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki* (ICD-10 C25.4) (załącznik B.53).

Alternatywna technologia medyczna

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-FU (pięciofluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, paklitaksel (taksany), a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE, topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków). Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi chemioterapeutykami.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne zawierające informacje dot. zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym także o nieokreślonym punkcie wyjścia. Z zakresu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie I fazy, jednak nie jest ono ściśle związane z przedmiotem analizy i nie zostało do niej włączone.

W badaniu przeglądowym Polish i wsp. (2011) omawiającym leczenie nowotworów bez określenia umiejscowienia, jednak przy identyfikacji histopatologicznej (nowotwór neuroendokryny dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany) autorzy zalecają zastosowanie schematów wg zaleceń NCCN – jako pierwsza linia leczenia oktreotydu lub resekcja. W oparciu o jedno badanie randomizowane (III fazy nowotworu neuroendokryny trzustki) i w przypadku dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanych nowotworów neuroendokryny z obecnością antygenu Ki-67 (>20%), lub tych z bardziej agresywnym przebiegiem, zastosowanie ewerolimusu jest polecane w celu kontrolowania postępującej choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa Afinitoru (ewerolimus) został określony wyłącznie na podstawie charakterystyki produktu leczniczego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych, w tym badań randomizowanych z grupą kontrolną, odstąpiono od wykonania analizy.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ewerolimus zostały sfinansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej wyłącznie w roku 2013 (zgodnie z wykazem danych na lata 2011-2013) na kwotę 85643,65 PLN (1 pacjent).

W oparciu o dane NFZ oszacowano łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym C80 w latach 2011-2013 odpowiednio na 11 870, 12 185, 12 161 pacjentów. Natomiast szacowana przez ekspertów klinicznych liczba pacjentów, u których można zastosować Ewerolimus (Afinitor) w ciągu roku wynosi 0.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

ESMO wskazuje na możliwość zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zmiany jako nowotwór neuroendokryny. Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokryny (ENETS) na podstawie doniesień badania III fazy (gdzie wśród pacjentów odnotowano przypadki zmian o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej), zwrócono uwagę na potencjalną możliwość wykorzystania tej substancji, gdy pozostałe dostępne metody zawiodą.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianej substancji w wskazaniach pozarejestryjnych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 10.01.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa odnośnie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2; C20; C21.0; C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9; C80, wraz

z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-1/2014