



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 22/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Brak jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności leczenia ewerolimusem w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9, przy wysokich kosztach podawania tego leku. Według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie analogów somatostatyny lub chemioterapię w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu. Ewerolimus jest technologią medyczną o udowodnionej skuteczności terapeutycznej w nowotworach endokrynych trzustki.

Przedmiot wniosku

Zlecenie przekazane pismem MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 z 15.10.2013 r. dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, tj. Afnitor (ewerolimus) w rozpoznaniu wg ICD-10: C75.9: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Pod względem patologii w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu wyróżnia się m.in.: nowotwór z neuroendokrynnym zróżnicowaniem. Neuroendokryne nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu to rzadkie nowotwory (13% NET), mające zmienne zachowanie kliniczne wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu: w NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu 5-letnie przeżycie dotyczy 35-45% przypadków (mediana przeżycia: 40 miesięcy), natomiast o wysokim zróżnicowaniu 2-letnie przeżycie dotyczy 33-50% przypadków (mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi według ekspertów klinicznych są: terapia analogami somatostatyny, terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, terapia 131-I-MIBG oraz chemioterapia (cisplatyna, etopozyd, fluorouracyl, doksorubicyna), natomiast według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie: analogów somatostatyny lub chemioterapii (cisplatyna+etopozyd) w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Do analizy klinicznej włączono 2 prospektywne badania jednoramienne II fazy (Yao 2008 – pełen tekst, Bajetta 2013 – abstrakt) w których oceniono podawanie terapii skojarzonej: ewerolimus + oktreotydu Lar u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym nieokreślonego umiejscowienia. Pacjenci z NET nieznanego umiejscowienia stanowili 8-28% populacji włączanej do badań (5/60 chorych w badaniu Yao 2008 i 14/50 w badaniu Bajetta 2013).

W badaniu Yao 2008 przeprowadzono dodatkową analizę pod względem umiejscowienia nowotworu, która wykazała, że w grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia z progresją choroby na wejściu do badania w wyniku zastosowanego leczenia ewerolimusem z oktreotydem Lar osiągnięto stabilizację choroby, a przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 66 tygodni.

Natomiast wyniki dla ogółu populacji włączanej do badania Yao 2008 przedstawiały się następująco: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 60 tygodni. Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, jednak odsetki przeżycia wyniosły: 83% – 1 roczne, 81% – 2-letnie, 78% – 3-letnie. Progresja choroby wystąpiła u 8% pacjentów.

W obu badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 20%, w tym stabilizacja choroby miała miejsce u 70-72% (odpowiednio w badaniu Yao 2008 i Bajetta 2013).

W badaniu Bajetta 2013 kliniczna korzyść (odpowieź całkowita, częściowa i choroba stabilna) dotyczyła 92% i trwała ≥ 6 miesięcy. Mediana czasu do progresji wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 10,7; 20,1), natomiast nie oceniono całkowitego przeżycia.

W badaniu Yao 2008 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po podaniu ewerolimusu z oktreotydem Lar były: hiperglikemia (61%), owrzodzenia aftowe (61%), leukopenia (48%), hipertriglicydemia (44%), hipofosfatemia (21%) wszystkich stopni toksyczności, wysypka (59%) i trombocytopenia (30%) 1-2 stopnia toksyczności. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, hipofosfatemia ($>10\%$) oraz hiperglikemia, owrzodzenia aftowe, trombocytopenia, anemia, leukopenia, podwyższone aminotransferazy, wysypka ($\geq 5\%$).

W badaniu Bajetta 2013 najczęściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane, natomiast do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (22%) i zapalenie błony śluzowej (8%).

Według ChPL Afinitor najczęstszymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu ewerolimusu (w malejącej kolejności) są: 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. Natomiast częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

W amerykańskiej ulotce dotyczącej produktu leczniczego Afinitor wskazano, że oprócz ww. najczęstszych działań niepożądanych należą także: ból brzucha, gorączka, kaszel.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W Polsce ewerolimus jest aktualnie finansowany w ramach programów lekowych (wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki i rak nerki) oraz chemioterapii niestandardowej.

W chemioterapii niestandardowej w ocenianym rozpoznaniu C75.9 ewerolimus zrefundowano u 5 osób na kwotę 440,4 tys. PLN w 2012 r. i 1 osoby na kwotę 51,4 tys. PLN w 2013 r.

Nie odnaleziono informacji, aby produkt leczniczy Afinitor w ocenianym wskazaniu był refundowany w Australii, Belgii, Nowej Zelandii, Słowacji. Jest on finansowany w Czechach i Francji, ale nie odnaleziono informacji w jakim wskazaniu. Ponadto nie znajduje się on na brytyjskiej liście leków refundowanych.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Dwie (amerykańska i europejska) z sześciu odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego zalecają stosowanie ewerolimus, jako jednej z opcji terapeutycznej, w wysoko zróżnicowanym NET o nieznanym umiejscowieniu. W pozostałych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do ocenianej technologii medycznej.

Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor w nowotworze złośliwym nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego.

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 Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (C75.9) Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej, AOTM-OT-431-39/2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.