



Rekomendacja nr 28/2014

z dnia 27 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5; D30.0; D33; D33.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5 (nowotwór złośliwy (komory mózgowie)); D30.0 (nowotwór niezłośliwy (nerka)); D33 (niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe)).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych terapii ewerolimusem w wymienionych wskazaniach. Nie odnaleziono żadnej publikacji oceniającej skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej. W odnalezionych rekomendacjach klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego wymienionych wskazań, ewerolimus nie został wymieniony jako jedna z opcji terapeutycznych.

Odnaleziono badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowym (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 tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia o objęcie refundacją ocenianej technologii lekowej.

Odnaleziono również badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, które również odnosi się do wskazania zarejestrowanego (oceniana populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej) i w ocenie Prezesa Agencji powinno przejść pełną ocenę w kontekście ewentualnego objęcia refundacją (zgodnie z art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych).



Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10:

- C71.5 – Nowotwór złośliwy (komory mózgowe)
- D30.0 – Nowotwór niezłośliwy (nerka)
- D33 – Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego
- D33.0 – Nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe),

z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

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 doznanymi 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 naczyniakomięśniakotłuszczak, 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 wnioskowanego świadczenia

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*.

Alternatywna technologia medyczna

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

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za 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

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 definiowanej, jako redukcję w 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 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%). 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: gwiazdziaak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowym (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych.

Do badania włączono 117 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (pediatrycznych i dorosłych), u których zdiagnozowano gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Badanie EXIST-1 jest badaniem randomizowanym (2:1) dotyczącym 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. Pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie definiowana, jako redukcja objętości guza, o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym.

Różnica w 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 rok życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany 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, populacji pacjentów, u których zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego mózgu. Z uwagi na konstrukcję badania nie jest możliwe ocenienie skuteczności ewerolimusu, w przedmiotowym wskazaniu. Dodatkowo gefitynib nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach, co uniemożliwia zastosowanie go w takiej terapii złożonej.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu EXIST-1 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: owrzodzenia ust 1 (1%); zapalenie jamy ustnej 6 (8%); konwulsje 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 wystąpienia infekcji oportunistycznych

Wpływ na budżet płatnika publicznego

We wskazaniu C71.5 ewerolimus był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013, 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 ponad 0,6 mln PLN. We wskazaniu D33 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN a w 2013 roku 0,2 mln PLN. We wskazaniu D33.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 2,1 mln PLN a w 2013 roku 0,9 mln PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwie rekomendacje (European Association of Urology 2010, National Comprehensive Cancer Network 2014) odnoszące się do postępowania w niezłośliwym raku nerki. Odnaleziono również trzy rekomendacje (Polska Unia Onkologii 2011, European Society for Medical Oncology 2010, National Comprehensive Cancer Network 2009) 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 dokumentujący 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 Haute Autorité de Santé (HAS) dotyczącą stosowania ewerolimusu w angiomyolipoma (AML) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej oraz u pacjentów z gwiaździakiem podwysięciółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA), u których zdiagnozowano stwardnienie guzowate i którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus (Afinitor) refundowany jest 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 15.10.2013r. (znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5; D30.0; D33; D33.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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”

Piśmiennictwo

1. 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”
2. Raport Nr. AOTM-DS-431-32/2013. Votubia (ewerolimus), w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33; D33.0. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.