



Rekomendacja nr 83/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną ewerolimus we wnioskowanych rozpoznaniach. Wyniki odnalezionych badań wykazywały minimalną skuteczność zastosowania rozpatrywanej technologii w miejscowo-zaawansowanych i przerzutowych rakach gruczołowych trzustki. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych wyżej wymienionymi kodami ICD-10. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do stosowania ocenianej substancji czynnej

w nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4, których leczenie finansowane jest w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie ewerolimusu we wskazaniach określonych kodami ICD-10:

- C25 - nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony
- C25.0 – Głowa trzustki
- C25.1 – Trzon trzustki
- C25.2 – Ogon trzustki
- C25.8 – Zmiana przekraczająca granice trzustki



- C25.9 – Trzustka, nie określona
na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Rak gruczołowy trzustki

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 roku życia, zaś najczęściej występuje po 50 roku życia (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast około 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia (CTH – ang. *chemotherapy*) z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH z radioterapią (RTH – ang. *radiotherapy*).

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz CTH (głównie gemcytabinę (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich guzów neuroendokrynnych trzustki (pNET – ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*).

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. *insulinoma*) – 20-25% i gastrynowe (ang. *gastrinoma*) – 15%.

Leczenie neuroendokrynnych nowotworów (NEN – ang. *neuroendocrine neoplasm*) zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej

progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (ang. *omammalian target of rapamycin*), której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus poprzez związanie się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1), co 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 śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest on także 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

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną), ponadto może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana była przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013 oceniana substancja czynna w monoterapii wykazała minimalną aktywność, przy zastosowaniu jej u chorych na przerzutowego raka trzustki jako II linia leczenia, zaś w skojarzeniu z erlotynibem nie wykazała żadnej skuteczności w tej populacji (na podstawie 2 badań nierandomizowanych (nRCT) II fazy, do których łącznie włączono 49 chorych). Ponadto we włączonym badaniu nieporównawczym II fazy (Kordes 2013), w którym ewerolimus był podawany, w skojarzeniu z kapecytabiną oraz cetuksymabem, chorym na miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka trzustki (u 71% chorych była to I linia leczenia, u pozostałych dalsze linie terapii). Mediana przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*) wniosła 5,0 miesiący (CI: 4,1; 5,9), zaś 1 roczne przeżycie osiągnęło 12,9% chorych. Nie wykazano znamienych statystycznie różnic dla mediany OS oraz odsetka pacjentów, którzy osiągnęli 1-roczny OS dla podgrup pacjentów w zależności od stopnia zaawansowania choroby oraz linii leczenia (odpowiednio: $p=0,547$, $p=0,603$). W badaniu tym u 2 (6,5%) chorych wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie, zaś u 5 (16,1%) pacjentów nastąpiła stabilizacja choroby. Jednakże u ponad połowy chorych (54,8%) stwierdzono

progresję choroby. W opinii autorów tej publikacji z uwagi na niską skuteczność oraz profil bezpieczeństwa powyższy schemat nie może być rekomendowany do stosowania w badanej populacji.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Afinitor najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi (ADR, ang. *adverse drug reaction*) 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 [ADR napisane kursywą były również najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4]. Natomiast po wprowadzeniu tego produktu leczniczego do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane, związane z przyjmowaniem ewerolimusu: ciężkie przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu; przypadki niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczu oraz braku miesiączki (wtórny brak miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

We włączonym do analizy klinicznej jednoramiennym badaniu Kordes 2013 (II fazy) najczęściej występującymi objawami toksyczności w 3/4 stopniu nasilenia były: hiperglikemia (26%), wysypka (19%), zapalenie błony śluzowej (13%) oraz zmęczenie (13%). Natomiast w przypadku toksyczności ogółem, niezależnie od stopnia ciężkości najczęściej, najczęściej raportowano: wysypkę (77%), zapalenie błony śluzowej oraz niedokrwistość (45%), jak również zmęczenie.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie ewerolimusu (produktu leczniczego Afinitor) z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej dla wnioskowanej substancji czynnej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ewerolimus (Afinitor), jest obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych (poziom odpłatności pacjenta – bezpłatnie): „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. Ewerolimus wraz z sunitynibem jest zalecany w rekomendacjach klinicznych, (Polska Unia Onkologii 2013, The National Comprehensive Cancer Network 2014, European Society For Medical Oncology 2012, European Neuroendocrine Tumor Society 2012) do stosowania u chorych

z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś

wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2; C20; C21.0; C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9; C80, 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 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-2/2014. 1) Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9). 2) Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2). 3) Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1). 4) Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.