



## **Rekomendacja nr 89/2014**

**z dnia 24 marca 2014 r.**

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji nie rekomenduje** usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2 (nowotwór złośliwy jelita krętego), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy), C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Ewerolimus powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazania. Wytyczne polskie PSGN 2013 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych), dopuszczają możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego, a także wytyczne NANETS 2010 (North America Neuroendocrine Tumor Society, USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną ewerolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

#### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:



C17.2 (nowotwór złośliwy jelita krętego), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy), C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

## **Problem zdrowotny**

### Nowotwory złośliwe jelita krętego (ICD-10: C17.2)

Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy. Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (poposiłkowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej. W 2011 roku wg KRN (Krajowy Rejestr Nowotworów) w Polsce to rozpoznanie dotyczyło 128 mężczyzn i 124 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,5 i 0,3/100 tys./rok).

### Nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C20)

Rak jelita grubego jest w większości przypadków gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Nowotwory odbytnicy stanowią 30-50% raków jelita grubego. Raka odbytnicy rozpoznano w 2011 roku wg KRN w Polsce u 5708 osób (3461 mężczyzn i 2247 kobiet), odnotowując z tego powodu 3117 zgonów (1842 mężczyzn i 1275 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7. Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (ang. carcinoembryonic antygen – antygen rakowozarodkowy) (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Ponadto w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrazie klinicznym dominują: krwawienia (utajone i jawne), bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień, chudnięcie, niedokrwistość, wzdęcia brzucha, gorączka, niedrożność.

### Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0)

Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0) nie obejmuje: brzegu odbytu (C43.5, C44.5), skóry odbytu (C43.5, C44.5) oraz skóry okolicy odbytu (C43.5, C44.5). Rak kanału odbytu występuje rzadko. W 2011 roku w Polsce wg KRN odnotowano 200 zachorowań, odnotowując z tego powodu 269 zgonów (143 mężczyzn i 126 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 0,2/100 tys./rok u mężczyzn i 0,4/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 0,5 i 0,3. Najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczo-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych. Synchroniczne przerzuty odległe stwierdza się bardzo rzadko. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznanie.

## **Opis wnioskowanego świadczenia**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Inhibitor mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku 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. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego,

odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus 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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie opisanych metod leczenia, polskich wytycznych oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ewerolimusu:

- we wskazaniu: nowotwory złośliwe jelita krętego technologiami alternatywnymi są doksorubicyna i mitomycyna oraz (zdaniem eksperta) 5-fluorouracyl/leukoworyna i leukoworyna/fluorouracyl/oksaliplatyna;
- we wskazaniu nowotwory złośliwe odbytnicy technologiami alternatywnymi są kapecytabina i fluorouracyl, zaś zdaniem eksperta chemioterapia i leczenie celowane oraz radioterapia;
- we wskazaniu nowotwory złośliwe odbytu, umiejscowienie nieokreślone technologiami alternatywnymi są fluorouracyl i mitomycyna oraz radiochemioterapia.

Wszystkie technologie alternatywne są finansowane w ramach chemioterapii i dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

### **Skuteczność kliniczna**

Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

### **Skuteczność praktyczna**

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 1/10$ ) 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 ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomoc, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy ewerolimusem i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0. Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie a priori dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

Ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ), zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie kosztów, jakie ponosi płatnik publiczny na finansowanie ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

W związku z tym, że ewerolimus jest już dostępny na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jego cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Wg danych przekazanych przez NFZ: w 2013 r. uzyskano 6 zgód na refundację ewerolimus na łączną wartość 256 930,9 zł. W 2012 r. ewerolimus nie był finansowany w ramach chemioterapii niestandardowej.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego ewerolimus stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Według odnalezionych wytycznych leczenie nowotworów jelita krętego polega głównie na radykalnej resekcji. W przypadku przerzutowego raka jelita cienkiego można rozważyć zastosowanie chemioterapii FU+MITC+DOX (fluorouracyl+mitomycyna+dokosorubicyna). W przypadku nowotworów neuroendokrynych jelita krętego dostępne dowody naukowe są niewystarczające do zalecenia terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji choroby. Ewerolimus może być rozważany u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii.

W leczeniu nowotworów odbytnicy standardową procedurą chirurgiczną jest całkowite wycięcie mezorektum. Pacjenci z wysokim ryzykiem powinni otrzymać chemoradioterapię przed resekcją, opartą na 5-FU, KPC (kapecytabina) lub FLU (ewentualnie leukoworynie i oksaliplatynie). Terapia adjuwantowa po przedoperacyjnej chemoradioterapii i wycięciu mezorektum posiada niewystarczające dowody skuteczności. Jeżeli pacjent nie otrzymał przedoperacyjnej chemoradioterapii, należy rozważyć adjuwantową chemoradioterapię (opartą na 5-FU lub KPC).

W leczeniu nowotworów kanału odbytu zalecana jest chemoradioterapia. Optymalny schemat to 5-FU + MIT C podawany jednocześnie z radioterapią. W przypadku progresji choroby lub braku odpowiedzi na leczenie zalecana jest resekcja brzuszno-kroczoza. W leczeniu paliatywnym zaleca się chemioterapię opartą na CIS (cis platyna) i 5-FU (5-fluorouracyl).

W leczeniu nowotworów brzegu odbytu zalecane jest leczenie chirurgicznie. Radiacja połączona z chemioterapią także stanowi opcję terapeutyczną, aczkolwiek mniej skuteczną niż resekcja. Większe guzy zwykle powinny być leczone radiacją węzłów chłonnych pachwinowych i radiacją/resekcją guza. Guzy T3 i T4 wymagają radiacji węzłów chłonnych pachwinowych i miednicy skojarzonej z chemioterapią 5-FU + MIT C (lub CIS). Niepowodzenie chemioterapii jest wskazaniem do zastosowania resekcji brzuszno-kroczozej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ewerolimusu w ocenianych wskazaniach.

### **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, 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 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

## **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-DS-431-3/2014: Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0 Raport ws. usunięcia świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej