



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”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie 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”.*

**Uzasadnienie**

*Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych ww. kodami ICD-10. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. W związku z powyższym ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.*

*Ewerolimus (oraz sunitynib) jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, 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).*

*Nie odnaleziono badań RCT III fazy dla zastosowania ewerolimusu w leczeniu raków gruczołowych trzustki.*

*Istotą proponowanych zmian jest usunięcie leku z wykazu świadczeń gwarantowanych w takich wskazaniach, które nie oznaczają bezpośrednio obecności guza neuroendokrynnego, a jedynie ich lokalizacja może to sugerować (czyli C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 oraz C25.9), zaś pozostawienie we wskazaniach wyłącznie odpowiadających nowotworowi złośliwemu części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4).*



## Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

## Problem zdrowotny

Rak gruczołowy trzustki

Kod ICD-10: C25 - nowotwory złośliwe trzustki, natomiast kody: C25.0 - nowotwór złośliwy trzustki (głowa trzustki), C25.1 – nowotwór złośliwy trzustki (trzon trzustki), C25.2 – nowotwór złośliwy trzustki (ogon trzustki), C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki), C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

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 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>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 ok. 15% przypadków ma charakter wieloogniskowy.

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 z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (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 pNET.

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 NEN 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 wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy serynowo-treoninowej mTOR (*mammalian target of rapamycin*), której aktywność jest nasilona 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 śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest on także 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**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej: 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanych molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (Zagouri 2013). Włączono również 1 badanie pierwotne (I/II fazy), które opublikowano po dacie odcięcia powyższego przeglądu systematycznego. Badało ono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii skojarzonej: ewerolimus + cetuksymab + kapecytabina u chorych na zaawansowanego raka trzustki;

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

- ewerolimus (EVE): zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013 oceniana substancja czynna (EVE) 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 nRCT II fazy, do których łącznie włączono 49 chorych). Ponadto we włączonym badaniu nieporównawczym II fazy (Kordes 2013), w którym EVE 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 OS wniosła 5,0 mies. (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.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL Afinitor najczęściej raportowanymi działaniami niepożądanymi 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 ADR, związane z przyjmowaniem EVE: 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).

Natomiast 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.

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

Ewerolimus (Afinitor) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programach lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r).

W ramach programów lekowych ze środków publicznych finansowany jest:

- ewerolimus (Afinitor) w programach lekowych: „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych zarówno w ramach chemioterapii jak i w programach lekowych to – bezpłatnie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie ewerolimusu (produkt leczniczy Afinitor) z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono również 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 oraz 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. Poniżej przedstawiono podsumowanie treści odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej (zarówno w leczeniu raków gruczołowych trzustki jak również pNET).

Ewerolimus jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, 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).

### **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 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), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.