



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 81/2014 z dnia 10 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie everolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".*

**Uzasadnienie**

*Everolimus to substancja czynna o celowanej aktywności - powinna być stosowana wyłącznie w przypadku nowotworów o ustalonym punkcie wyjścia.*

*Brak jest danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania everolimusu we wnioskowanych rozpoznaniu – dostępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych lub też badania I fazy nie uzasadniają finansowania tej technologii ze środków publicznych.*

**Przedmiot wniosku**

Pismem z dnia 15.01.2014 znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w tym ewerolimus (Afinitor) we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

**Problem zdrowotny**

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili



rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Ewerolimus [40-O-(2-hydroksyetylowa) pochodna rapamycyny] jest lekiem immunosupresyjnym blokującym proliferację limfocytów T i B indukowaną przez cytokiny (głównie IL-2 i IL-15). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie 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. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek nowotworowych, 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**

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-FU (pięciofluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, paklitaksel (taksany), a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE, topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków). Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi chemioterapeutykami.

Dotychczas Agencja przeprowadziła dwie oceny, które związane są merytorycznie z przedmiotową analizą. Dotyczyły one m.in. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji przy wykorzystaniu produktu leczniczego DOTATATE-177Lu oraz kapecytabiny.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1 przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości. Natomiast w przypadku drugiej substancji Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80.

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

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne zawierające informacje dot. zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych, w tym także o nieokreślonym punkcie wyjścia. Z zakresu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie I fazy, jednak nie jest ono ściśle związane z przedmiotem analizy i nie zostało włączone do niniejszego raportu.

W badaniu przeglądowym Polish i wsp. (2011) omawiającym leczenie nowotworów bez określenia umiejscowienia, jednak przy identyfikacji histopatologicznej (nowotwór neuroendokryny dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany) autorzy zalecają zastosowanie schematów wg zaleceń NCCN – jako pierwsza linia leczenia oktreotyd lub resekcja. W oparciu o jedno badanie randomizowane (III fazy nowotworu neuroendokrynego trzustki) i w przypadku dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych z obecnością antygenu Ki-67 (>20%), lub tych z bardziej agresywnym przebiegiem, zastosowanie ewerolimusu jest polecane w celu kontrolowania postępującej choroby.

Profil bezpieczeństwa Afinitoru (ewerolimus) został określony wyłącznie na podstawie charakterystyki produktu leczniczego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 1/10$ ) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania 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 (częstość występowania  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

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

Brak danych.

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

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) (załącznik B.10.) oraz Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4) (załącznik B.53).

Ewerolimus został sfinansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej wyłącznie w roku 2013 (zgodnie z wykazem danych na lata 2011-2013) na kwotę: 85 643,65 PLN (1 pacjent).

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

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN 2014, ESMO 2010), gdzie podanie docetakselu znajduje się w schematach chemioterapeutycznych leczenia nowotworów o potwierdzonym histopatologicznie charakterze jako gruczolakorak oraz rak kolczystokomórkowy. ESMO wskazuje na podanie docetakselu w leczeniu paliatywnym, a ponadto na zastosowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zmiany jako nowotwór neuroendokrynnny. Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynnnych (ENETS) na podstawie doniesień badania III fazy (gdzie wśród pacjentów odnotowano przypadki zmian o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej), zwrócono uwagę na potencjalną możliwość wykorzystania tej substancji, gdy pozostałe dostępne metody zawiodą.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualanej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

### **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 Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80), AOTM-OT-431-1/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.