Rekomendacja nr 84/2013

z dnia 22 czerwca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej, [redacted], finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, zaproponował dla Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 ceny zbytu netto w wysokości odpowiednio [redacted]. Proponowana kategoria dostępności: lek finansowany w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: lek wydawany bezpłatnie, w ramach grupy limitowej [redacted]

Problem zdrowotny

Rak piersi (nowotwór złośliwy sutka ICD-10: C50) to nowotwór złośliwy wywodzący się z nabłonka przewodów lub zrazików gruczołu sutkowego. Jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym u kobiet w Polsce. Według danych Krajowego Rejestru Nowotworów, w ostatnich latach w Polsce na raka piersi zachorowało około 14 500 kobiet (wskaźnik struktury wynosi ok. 22%; zaś standaryzowany współczynnik zachorowalności ok. 47/100 tys.).

Etiologia większości przypadków raka piersi pozostaje nieznana. Najważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na raka piersi jest starszy wiek, a w dalszej kolejności: pierwsza miesiączka we wczesnym wieku, menopauza w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwała hormonalna terapia zachowawcza (HTZ), ekspozycja na działanie promieniowania jonizującego, niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi, rodzinne występowanie raka piersi, zwłaszcza w młodszym wieku oraz nosicielstwo mutacji niektórych genów.

Typowymi objawami podmiotowymi i przedmiotowymi są: guz piersi wyczuwalny palpacyjnie (u ok. 75% chorych, najczęściej w obrębie górnego zewnętrznego kwadrantu), zmiana wielkości, kształtu lub sprężystości sutka, wyciągnięcie skóry lub brodawki, zmiany skórne w brodawce wokół niej, wyciek z brodawki (zwłaszcza krwisty), zaczerwienienie i zgrubienie skóry (objawy „skórki pomarańczy"), poszerzenie żył skóry sutka, owrzodzenie skóry stuka, powiększenie węzłów chłonnych w dole pachowym.

Leki hormonalne stosowane w zaawansowanym raku piersi zgodne z zaleceniami Polskiej Unii Onkologii (PUO 2011) stanowią: Tamoksyfen, Anastrozol, Letrozol, Eksemestan, Goserelina, Leuprorelina, Fluwestrant, Octan megestrolu, Octan medroksyprogesteronu.

Opis wnioskowanego świadczenia

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (z ang. *mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus 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*.

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Pozostałe zarejestrowane wskazania to:

- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).

Wnioskowanym warunkiem objęcia refundacją jest stosowanie leku w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)".

[redacted]

Alternatywna technologia medyczna

W leczeniu raka piersi w Polsce dostępne i finansowane ze środków publicznych są:

- Eksemestan (Etadron, Glandex, Symex) – objęty 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: „Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii".
- Fulwestrant (Faslodex) – objęty 100% refundacją (lek dostępny bezpłatnie) we wskazaniu: C50 nowotwór złośliwy sutka; C 50.0 brodawka i otoczka brodawki sutkowej;

C50.1 centralna część sutka; C50.2 ćwiartka górna wewnętrzna sutka; C50.3 ćwiartka dolna wewnętrzna sutka; C50.4 ćwiartka górna zewnętrzna sutka; C50.5 ćwiartka dolna zewnętrzna sutka; C50.6 część pachowa sutka; C50.8 zmiana przekraczająca granice sutka; C50.9 sutek, nieokreślony.

Skuteczność kliniczna

[redacted]

[redacted]

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność kliniczną.

Bezpieczeństwo stosowania

[redacted]

[redacted]

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 (częstość występowania ≥2% w co najmniej jednym badaniu III fazy) są: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

[redacted]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

[redacted]

[redacted]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera RCT wskazujące na wyższość, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, przedmiotowego leku nad refundowanym eksemestanem.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

[redacted]

[redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

[redacted]

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Przedstawiona analiza racjonalizacyjna miała na celu wskazanie rozwiązań dotyczących refundacji, które przyniosłyby oszczędności w budżecie na poziomie odpowiadającym co najmniej wzrostowi wydatków NFZ z tytułu objęcia refundacją ewerolimusu [redacted] Jako źródło pokrycia kosztów wynikających z wprowadzenia Afinitora na listę leków refundowanych zaproponowano trzy rozwiązania.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono dwie pozytywne rekomendacje kliniczne (NCCN 2013, ESMO 2012) dla stosowania preparatu Afinitor (ewerolimus) w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, po wcześniejszym leczeniu niesteroidowymi inhibitorami aromatazy.

[redacted]

[redacted]

Nie odnaleziono danych dotyczących stopnia refundacji ewerolimusu w leczeniu raka piersi. Dotarto do informacji o toczącej się ocenie oraz planowanym wydaniu rekomendacji dotyczących zastosowania ewerolimusu odpowiednio w leczeniu HER2/neu ujemnego, wykazującego ekspresję receptorów estrogenowych raka piersi (*NICE 2013*) oraz HER2/neu ujemnego, wykazującego ekspresję receptorów hormonalnych raka piersi (*SMC 2013*).

[redacted]

[redacted]

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 8.05.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-16088-57/KKU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu produktów leczniczych Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą program lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które

wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)", na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)" oraz stanowiska Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)"

Piśmiennictwo:

1. Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)"
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)".
3. Analiza weryfikacyjna nr: AOTM-OT-4351-9/2013. Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Afinitor (ewerolimus) w ramach programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)".
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.