



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”

Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie 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”. Ewerolimus powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym.

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.

Uzasadnienie

Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazanie. Są to wytyczne polskie PSGN 2013, dopuszczające możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego oraz wytyczne NANETS 2010 (USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii.

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, polegającego na podaniu ewerolimusu w następujących wskazaniach:

- nowotwór złośliwy jelita krętego (ICD-10: C17.2);
- nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20);
- nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0).

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

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 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)

to raki jelita grubego będący 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 (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 wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). 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*.

Alternatywne technologie medyczne

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 5-fluorouracyl/leukoworyna i leukoworyna/fluorouracyl/oksaliplatina;
- 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, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznego ani badań pierwotnych dla przedmiotowego wskazania.

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, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

Analiza ekonomiczna

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.

Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także 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 (zgodnie z pismem z dnia 07.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

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

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Według odnalezionych wytycznych leczenie nowotworów jelita krętego polega głównie na radykalnej resekcji. W przypadku przerzutowego raka jelita cienkiego można rozważyć zastosowanie chemioterapii FU+MIT C+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 oksaliplatinie). 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-kroczoowa. W leczeniu paliatywnym zaleca się chemioterapię opartą na CIS (cis platyna) i 5-FU (5-fluorouracyl).

W leczeniu nowotworów brzoju 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-kroczoowej.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ewerolimusu w ocenianych wskazaniach.

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 Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0, nr AOTM-DS-431-3/2014, marzec 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.