



## **Rekomendacja nr 148/2014**

**z dnia 9 czerwca 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 rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego 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, umiejscowienia nieokreślone), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne 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”.

Pozytywna rekomendacja numer 89/2014 w przedmiocie sprawy, oparta została na pozytywnych rekomendacjach klinicznych, jednakże szczegółowa analiza dokumentów wskazuje, że stosowanie ewerolimusu w ocenianych rozpoznaniach ICD-10: C17.2, C20, C21.0 nie jest poparte wystarczającymi dowodami naukowymi.

Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu, jednak w szerszych niż przedmiotowe wskazania: wytyczne polskie PSGN 2013 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych), a także wytyczne NANETS 2010 (North America Neuroendocrine Tumor Society, USA).

Wytyczne PSGN 2013 dopuszczają możliwość stosowania ewerolimusu u pacjentów z rozsiałym guzem neuroendokrynnym jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii. W wytycznych NANETS 2013 ewerolimusu nie może być jeszcze uznany za standard terapii, natomiast można go rozważyć u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii w nowotworach neuroendokrynnych jelita



cienkiego. Wytyczne NANETS są oparte na konsensusie ekspertów, nie na przeglądzie systematycznym, co obniża ich jakość. Badaniem, na którym oparto tę rekomendację dla jelita cienkiego jest badanie Yao z 2008 roku. Jest to badanie II fazy w którym leczono pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi lokoregionalnymi nowotworami neuroendokrynnymi w różnym stopniu zaawansowania, o różnym umiejscowieniu (okolice żołądka, płuca, grasica, trzustka, jelito cienkie, odbytnica oraz okolice nerek). Uzyskane wyniki podano zbiorczo bez rozróżnienia pod względem umiejscowienia nowotworu. Nie jest zatem możliwe wnioskowanie na temat skuteczności ewerolimusu w grupie pacjentów w przedmiotowym wskazaniu na podstawie badania Yao 2008.

Wytyczne PSGN 2013 także oparte są na konsensusie ekspertów oraz na danych statystycznych, zgodnie z którymi „jelito cienkie, a przede wszystkim jelito kręte jest miejscem najczęstszego występowania tych nowotworów”. W wytycznych tych podkreślono, że część odnosząca się do możliwości zastosowania ewerolimusu oparta jest na danych niskiej jakości (poziom 4 dowodów wg Centre for Evidence Based Medicine).

Odnalezione rekomendacje kliniczne są niskiej jakości i charakteryzują się znaczącymi ograniczeniami. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych dotyczących finansowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

Przedmiotowe zlecenie, obejmujące klasyfikacje nowotworu ze względu na lokalizację, a nie typ nowotworu, utrudnia przeprowadzenie rzetelnej analizy.

### **Przedmiot wniosku**

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

### **Problem zdrowotny**

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

W 2011 roku wg Krajowego Rejestru Nowotworów w Polsce to rozpoznanie dotyczyło 128 mężczyzn i 124 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,5 i 0,3/100 tys./rok).

Wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna, u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej, zespołem Lyncha, zespołem Peutz-Jeghersa oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przeżyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

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.

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

To rak 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 Krajowego Rejestru Nowotworów 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.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania: epidemiologiczne, tzw. jelitowe, dietetyczne i mieszane.

Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (ang. carcinoembryonic antigen – 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 (nie obejmuje: brzegu odbytu, skóry odbytu oraz skóry okolicy odbytu).

Rak kanału odbytu występuje rzadko. W 2011 roku w Polsce wg Krajowego Rejestru Nowotworów odnotowano 200 zachorowań, odnotowując z tego powodu 269 zgonów (143 mężczyzn i 126 kobiet).

Czynnikami ryzyka raka kanału odbytu jest infekcja wirusem HPV, wirusem HIV, nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu organów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się w 84% przypadków.

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.

Rak kanału odbytu najczęściej jest wyczuwalny w górnej części kanału odbytu, co wiąże się z jego częstym powstawaniem z nabłonka przejściowego. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, rozpoznaje się raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu.

Najczęstszym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów. Znacznie rzadziej diagnozuje się czerniaka złośliwego.

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczesowa chemioradioterapia, nawet w zaawansowanych przypadkach. Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę wykonuje się tylko w ramach terapii ratującej po niepowodzeniu CRT. W leczeniu raka gruczołowego kanału odbytu standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocowym. Radioterapię kojarzy się z chirurgią według tych samych zasad, jak u chorych na raka odbytnicy.

## **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 śródbłonka naczyńowego (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.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych PUO na rok 2013 r. można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianych wskazaniach są:

- w nowotworach złośliwych jelita krętego: doksorubicyna, mitomycyna, fluorouracyl + cisplatyna,
- w nowotworach złośliwych odbytnicy: fluorouracyl + folinian wapnia lub kapecytabina;
- w nowotworach złośliwych odbytu: mitomycyna i fluorouracyl.

### **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**

Nie odnaleziono wysokiej jakości dowodów oceniających skuteczność kliniczną ewerolimusu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie pełnej analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., ewerolimus (produkt leczniczy Afinitor) jest finansowany w ramach środków publicznych w 2 programach lekowych: „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” oraz „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)”. Zgodnie z informacją przekazaną w korespondencji Prezesa NFZ uzyskaną na potrzebę wcześniejszego raportu AOTM-DS-431-3/2014 ewerolimus w rozpoznaniach ICD-10: C17.2, C20, C21.0 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 6 zgód na leczenie ewerolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach o łącznej wartości 256 930,89 zł.

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

Nie odnaleziono żadnej rekomendacji klinicznej dla ewerolimusu, odnoszącej się do postępowania w umiejscowieniu nowotworu w jelicie krętym, odbytnicy i nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do postępowania w jelicie cienkim, jelicie grubym bądź w szerokiej lokalizacji określonej mianem „colorectal” bądź „gastrointestinal”. Należy także podkreślić, że ze względu na nieodnalezienie randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ewerolimusu w tak sprecyzowanych lokalizacjach wg ICD-10 w jelicie krętym, odbytnicy oraz o nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie, dla których byłyby dostępne dane skuteczności i bezpieczeństwa - nie odnaleziono także rekomendacji klinicznych o wysokiej jakości tj. opartych na przeglądzie systematycznym randomizowanych badań klinicznych.

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne dopuszczając możliwość zastosowania ewerolimusu – są to wytyczne Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych 2013 i wytyczne North America Neuroendocrine Tumor Society 2010.

Wytyczne PSGN 2013 dopuszczają możliwość zastosowania ewerolimusu u pacjentów z rozsianym NEN jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii, zaś wg wytycznych NANETS 2013 ewerolimus nie może być jeszcze uznany za standard terapii, natomiast można go rozważyć u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego.

Odnalezione rekomendacje kliniczne są niskiej jakości i charakteryzują się następującymi ograniczeniami:

- wytyczne PSGN 2010 dotyczące zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oparte są na konsensusie panelu ekspertów. W wytycznych tych podkreślono, że „jelito cienkie, a przede wszystkim jelito kręte jest miejscem najczęstszego występowania tych nowotworów”. Twierdzenie to poparte jest danymi statystycznymi, zgodnie z którymi „nowotwory dolnego odcinka jelita czczego i całego jelita krętego stanowią 23-38% guzów endokrynnych jelita”. Można zatem wnioskować, że wytyczne te dotyczą zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita krętego, będącego częścią jelita cienkiego. Ponadto w przytoczonych wytycznych podkreślono, że część odnosząca się do możliwości zastosowania ewerolimusu oparta jest na danych niskiej jakości (poziom 4 dowodów wg Centre for Evidence Based Medicine)
- w wytycznych NANETS 2010 dotyczących zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych podkreślono, że dotyczą one m.in. jelita czczego, krętego oraz wyrostka robaczkowego (określonym terminem ang. „midgut”). Wytyczne NANETS są oparte na konsensusie ekspertów, nie zaś na przeglądzie systematycznym, co obniża ich jakość. Jedynym badaniem, na którym oparto tę rekomendację dla jelita cienkiego jest badanie Yao 2008. Jest to badanie II fazy dotyczące podania oktreotydu i ewerolimusu u 60 pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi lokoregionalnymi nowotworami neuroendokrynnymi od niskiego do średniego stopnia zaawansowania. Umiejscowienie tych nowotworów obejmowało okolice żołądka (2 osoby), płuca (7 osób), grasnicę (2 osoby), trzustkę (48 osób) – ang. „foregut”; jelito cienkie (27 osób) – ang. „midgut”, odbytnicę (5 osób) – ang. „hindgut” oraz okolice nerek (2 osoby). U 8 osób umiejscowienie określono jako „nieznane”. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang., progression-free survival) i przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) zostały podane zbiorczo, bez wyodrębnienia jakiegokolwiek subpopulacji, w tym także populacji z nowotworem

umiejscowionym w jelicie lub odbytnicy. Nie jest zatem możliwe wnioskowanie na temat skuteczności ewerolimusu w grupie pacjentów z przedmiotowym wskazaniem.

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta nowotwory złośliwe o utkaniu neuroendokrynnym w przyjętej praktyce klinicznej są klasyfikowane wg ICD-10 tylko ze względu na lokalizację. Oznacza to, że nie ma osobnych kodów ICD-10 dla nowotworów neuroendokrynnych w tym samym umiejscowieniu.

Nie odnaleziono żadnych dokumentów dotyczących rekomendacji refundacyjnych w rozpatrywanych wskazaniach.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 7.04.2014 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-103/DJ/14), dotyczącego uzasadnienia rekomendacji nr 89/2014 z dnia 24.03.2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego 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) w ramach programu chemioterapii niestandardowej, wraz ze wskazaniem dowodów naukowych, na podstawie których wydano tę rekomendację, w tym dotyczących skuteczności leku w ocenianych wskazaniach (kodach ICD-10), 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 175/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności 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 175/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności 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-OT-431-11/2014. Ewerolimus we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienia nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej 3 czerwca 2014