



Rekomendacja nr 184/2014

z dnia 4 sierpnia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C34 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Brak naukowych dowodów, uzasadniających stosowanie ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Ewerolimus ma naukowo potwierdzoną wartość w leczeniu chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki, ale przenoszenie wspomnianych obserwacji na nowotwory oskrzela i płuca z cechami neuroendokrynności nie znajduje uzasadnienia.

Odnaleziono jedną rekomendację kliniczną, w której ewerolimus wymieniany jest jako alternatywa leczenia w przypadku drobnokomórkowego raka płuc w stopniu III B (T4 związane z guzem z obecnością innych odrębnych ognisk raka w innym płacie tego samego płuca) oraz w stopniu IV. Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych płuc i oskrzeli.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: ewerolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 - nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.



Problem zdrowotny

Nowotwory płuca i oskrzeli stanowią heterogenną grupę pod względem histologicznym. Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (ok. 1,6 mln zachorowań i ok. 1,4 mln zgonów, co stanowi odpowiednio ok. 13% wszystkich zachorowań i ok. 18% zgonów z powodu nowotworów) oraz w Polsce.

Opis wnioskowanego świadczenia

Wskazania zarejestrowane produktów leczniczych zawierających ewerolimus:

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

Produkt leczniczy Votubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego. Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka. Produkt leczniczy Votubia jest także wskazany w leczeniu pacjentów z gwiazdziakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.

Certican - Certican jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Certican należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami.

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozpoznania zakwalifikowanego do kodu ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Obecnie ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, jak również w ramach wykazu leków dostępnych w programach lekowych.

Alternatywna technologia medyczna

Przegląd literatury oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej ewerolimus nie jest stosowany w postępowaniu terapeutycznym raka oskrzela i płuc. Zdefiniowanie właściwego komparatora dla ewerolimusu w leczeniu chorych na złośliwy nowotwór oskrzeli i płuc jest niemożliwe.

W Polsce istnieje program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (icd-10 c 34)”. W ramach tego programu finansowane jest leczenie trzema substancjami: pemetreksed, gefitynib, erlotynib. Jednakże nie można powiedzieć iż substancje w nim stosowane są odpowiednimi komparatorami dla ewerolimusu stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

Skuteczność kliniczna

W jedynym odnalezionym badaniu II fazy oceniającym skuteczność ewerolimusu w monoterapii pacjentów z nowotworem płuca - Tarhini 2010 ewerolimus był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednakże wykazał ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych pacjentów z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca. U wszystkich 35 ocenianych pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jeden cykl leczenia wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,3 miesiąca (95% CI=1,4 - 1,4). Spośród 40 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie 36 zmarło. Mediana przeżycia wyniosła 6,7 miesiąca (95% CI=4,0-8,6).

W badaniu III fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w leczeniu guzów neuroendokrynych płuca – Fazio 2013 przedstawiono wyniki analizy podgrupy pacjentów z badania RADIANT – 2, które wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanym neuroendokrynym nowotworem płuc, dodanie ewerolimusu do leczenia oktreotydem LAR prowadzi do nieistotnego statystycznie wydłużenia mediany PFS w porównaniu do placebo + oktreotydu LAR (w centralnej ocenie radiologicznej HR = 0,72 (95% CI: 0,31 - 1,68, p=0,228), w lokalnej ocenie badacza HR = 0,62 (95% CI: 0,29 - 1,31, p=0,106).

Do analizy włączono również cztery badania II fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z erlotynibem, oktreotydem LAR, docetakselem oraz gefitynibem. W badaniu Besse 2014, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ewerolimusa oraz erlotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, HR wyniósł 0,769 (95% CI: 0,506-1,167, p=0,228). W badaniu Bajetta 2014 w wyniku leczenia ewerolimusem w skojarzeniu z oktreotydem LAR u pacjentów z guzami neuroendokrynymi, w tym guzami płuc, jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź (pacjent z nowotworem jelita krętego), 8 pacjentów (w tym jeden z nowotworem płuca) uzyskało częściową odpowiedź, chorobę stabilną obserwowano u 38 pacjentów (74%) natomiast chorobę progresywną u 3 pacjentów. W badaniu Ramalingam 2013, w którym stosowano docetaksel oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u żadnego pacjenta nie wystąpiła całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź wystąpiła u 2 pacjentów (8%), stabilna choroba wystąpiła u 15 pacjentów (63%), a u 20 pacjentów udokumentowano progresję choroby. W badaniu Price 2010 stosowano gefitynib oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, u 8 pacjentów potwierdzono częściową odpowiedź, a mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4 miesiące (1-26).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymienianymi zarówno w ChPL jak i odnalezionych badaniach 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.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 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

Ze względu na brak danych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej odstąpiono od jej wykonania.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanej substancji czynnej dla wnioskowanego rozpoznania wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ w rozpoznaniu: C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca ewerolimus nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu ostatnich pięciu lat zostało złożonych sześć wniosków o leczenie ewerolimusem w ocenianym wskazaniu, natomiast nie została wydana żadna zgoda na leczenie a co za tym idzie płatnik publiczny nie poniósł żadnych kosztów z tego powodu.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W jednej (NCCN 2014) z 10 odnalezionych rekomendacji ewerolimusu wymieniany jest jako alternatywa leczenia w przypadku drobnokomórkowego raka płuc w stopniu III B (T4 związane z guzem z obecnością innych odrębnych ognisk raka w innym płacie tego samego płuca) oraz w stopniu IV.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną ewerolimus są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, jak również w ramach leków dostępnych w programach lekowych. W ramach programów lekowych leki zawierające substancję czynną ewerolimus wydawane są bezpłatnie, natomiast w ramach leków dostępnych na receptę z ryczałtowym poziomem odpłatności.

Brak informacji na temat finansowania ewerolimusu w ocenianym wskazaniu w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej, obejmującego podanie ewerolimusu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca, 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 234/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C34, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 234/2014 z dnia 4 sierpnia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C34, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Ewerolimus we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 (Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca) Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Raport nr AOTM-OT-431-25/2014.