



**Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego
Afinitor[®] (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz
sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami
wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów
neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z
chorobą o przebiegu postępującym**

Przegląd systematyczny badań.



Kraków, styczeń 2013



Ekspertyzę opracowano na zlecenie firmy

Novartis Poland Sp. z o. o.
ul. Marynarska 15
00-638 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa
Os. Mozarta 1/29;
31-232 Kraków
e-mail: centrumhta@centrumhta.com;
telefon: 0 607 345 792

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	6
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.....	10
Kluczowe informacje z analizy klinicznej.....	11
Streszczenie.....	14
1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej.....	23
2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej.....	24
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej.....	24
2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych.....	25
2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych.....	26
2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego.....	27
2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa.....	28
2.6. Selekcja informacji.....	29
2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych.....	30
2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej.....	31
2.9. Synteza danych.....	32
3. Analiza problemu decyzyjnego.....	35
3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	35
3.2. Populacja.....	37
3.3. Wnioskowana technologia.....	38
3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne).....	38
3.5. Efekty zdrowotne.....	40
4. Przegląd medycznych baz danych.....	41
4.1. Wstęp.....	41
4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych.....	41
4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej.....	43
5. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.....	45
5.1. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.....	47
5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie.....	49
5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie.....	67
5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.....	102

5.2. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.....	107
5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)	109
5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)	110
5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym).....	114
5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie .	117
5.2.5. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. <i>Best Supportive Care</i> ; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie .	125
5.2.6. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie	130
6. Badania o niższej wiarygodności	133
6.1. Wstęp	133
6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	133
7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa.....	135
7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych	135
7.2. Inne źródła danych (badania RCT dotyczące stosowania ewerolimusu w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi)	141
7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa	144
8. Opracowania (badania) wtórne.....	146
8.1. Wstęp	146
8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	146
9. Dyskusja	148
10. Ograniczenia analizy klinicznej.....	156
11. Wnioski końcowe.....	160
12. Bibliografia.....	163
13. Spis tabel, schematów	173
14. Aneks	178
14.1. Przegląd medycznych baz danych	178

14.2. Tabelaiczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej	205
14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych	206
14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego	213
14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (<i>critical appraisal</i>) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach	216
14.6. Badania nieopublikowane	230
14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności	234
14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym	241
14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych	258
14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad	267
14.11. Analiza wyników w skali GRADE	268
14.12. Tabele pomocnicze	271

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
4EBP1	Białko wiążące eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E
5-HIAA	ang. <i>5-Hydroxyindoleacetic acid</i> ; Kwas hydroksyindolooctowy
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	ang. <i>Best Supportive Care</i> ; Najlepsze leczenie wspomagające
CADHT	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CDSR	ang. <i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i> ; Baza danych przeglądów systematycznych
CENTRAL	ang. <i>The Cochrane Central Register of Controlled Trials</i> ; Rejestr kontrolowanych badań klinicznych Biblioteki Cochrane'a
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	ang. <i>Confidence Interval</i> ; Przedział ufności
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CRD	ang. <i>Center for Reviews and Dissemination</i> ; Brytyjska instytucja zajmująca się Oceną Technologii Medycznych
CSF-1R	ang. <i>Colony stimulating factor 1 receptor</i> ; Receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii
CTCAE	ang. <i>Common Criteria for Adverse Events</i> ; Klasyfikacja nasilenia działań niepożądanych
CYP3A4	ang. <i>Cytochrome CYP3A4</i> ; Cytochrom CYP3A4
DES	ang. <i>Diffuse Endocrine System</i> ; Rozlany system endokryny
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
ECOG	ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i> ; Wschodnia Grupa Współpracy Onkologicznej
EKG	Elektrokardiogram
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
EMBASE	ang. <i>Excerpta Medica Database</i> ; Baza bibliograficzna z dziedziny medycyny i nauk pokrewnych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
EMTREE	ang. <i>Elsevier's Life Science Thesaurus</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
EORTC	ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i> ; Europejska Organizacja Badań i Leczenia Raka
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FKBP-12	Białko z rodziny białek wiążących FK506
FLT3	Receptor posiadający aktywność kinazy tyrozynowej (KT), niezbędny we wczesnych etapach hematopozy
GEP NET	ang. <i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i> ; Neuroendokryne guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
GIST	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> ; Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HR	ang. <i>Hazard Ratio</i> ; Ryzyko względne
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
IGF-1R	ang. <i>Insulin-like Growth Factor 1</i> ; Insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1
INAHTA	ang. <i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i> ; Międzynarodowa sieć rządowych Agencji Oceny Technologii Medycznych
ITT	ang. <i>Intention To Treat</i> ; Analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
KIT	Receptor czynnika komórek pnia
LAR	ang. <i>Long-Acting Repeatabe</i> ; (Lek) działający długotrwale i powtarzalnie
MEN	ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia</i> ; Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza
MESH	ang. <i>Medical Subject Headings</i> ; Język haseł przedmiotowych z zakresu medycyny i nauk pokrewnych
mg	Miligram
MRCC	ang. <i>Metastatic Kidney Cancer</i> ; Rak nerki z przerzutami
mTOR	ang. <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny; kinaza białkowa treoninowo-serynowa, której funkcją jest regulacja wzrostu, proliferacji i ruchu komórki, a także procesów translacji i transkrypcji
mTORC1	ang. <i>Mammalian Target of Rapamycin Complex 1</i> ; Kompleks 1 kinazy mTOR
NET	ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i> ; Nowotwór neuroendokryny
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut ds. Doskonalenia Leczenia Klinicznego

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
NNH	ang. <i>Number Needed to Harm</i> ; Liczba pacjentów, u których stosowanie danej technologii medycznej (technologii wnioskowanej) zamiast komparatora (technologii opcjonalnej – refundowanej lub nier refundowanej) spowoduje pojawienie się jednego dodatkowego niekorzystnego efektu w określonym czasie.
NNT	ang. <i>Number Needed to Treat</i> ; Liczba, która określa, ile osób musi zostać poddanych danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać efekt pozytywny, w określonym czasie.
NOS	ang. <i>Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale</i> ; Skala oceny wiarygodności badań kohortowych
ODAC	ang. <i>Oncologic Drugs Advisory Committee</i> ; Komitet doradczy do spraw leków onkologicznych działający przy FDA
OR	ang. <i>Odds Ratio</i> ; Iloraz szans
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PD	ang. <i>Progressive Disease</i> ; Progresja choroby
PDGFR	ang. <i>Platelet-derived growth factor receptor</i> ; Receptor płytkowego czynnika wzrostu
Peto OR	ang. <i>Peto Odds Ratio</i> ; Iloraz szans obliczany metodą Peto
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna – refundowana lub nier refundowana), wynik
PICOS	ang. <i>Population, Intervention, Comparator, Outcome, Study</i> ; Populacja, interwencja (technologia wnioskowana), komparator (technologia opcjonalna – refundowana lub nier refundowana), wynik, badanie
pNET	ang. <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumor</i> ; Nowotwór neuroendokryny trzustki
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PRISMA	ang. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PUO	Polska Unia Onkologii
QLQ-C30	ang. <i>Quality of Life Questionnaire C30</i> ; Kwestionariusz oceny jakości zdrowia C30
QT	Odstęp QT w zapisie elektrokardiogramu; odzwierciedla czas trwania repolaryzacji komór
RAD001	Ewerolimus, Afinitor®
RADIANT-1	ang. <i>RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors</i> ; Akronim nierandomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki
RADIANT-2	<i>RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors</i> ; Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
	i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych
RADIANT-3	<i>RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors;</i> Akronim randomizowanego badania klinicznego, w którym oceniano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki
RB	ang. <i>Relative Benefit;</i> Korzyść względna
RCT	ang. <i>Randomized Clinical Trial;</i> Randomizowane badanie kliniczne
RECIST	ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors; Międzynarodowy System Odpowiedzi Dla Guzów Litych
RECORD-1	Akronim randomizowanego badania, w którym oceniano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) stosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerki
RET	Receptor glijopochodny czynnika neurotroficznego
RR	ang. <i>Relative Risk;</i> Ryzyko względne
S6K1	ang. <i>Ribosomal S6 kinase;</i> Rybosomalna kinaza S6
SD	ang. <i>Stable Disease;</i> Stabilizacja choroby
SEGA	ang. <i>Subependymal Giant Cell Astrocytoma;</i> Podwyściółkowy gwiaździak olbrzymiokomórkowy
ULN	ang. <i>Upper Limit of Normal;</i> Górna granica normy
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor;</i> Czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego
VIP	ang. <i>Vasoactive Intestinal Peptide;</i> Wazoaktywny peptyd jelitowy
WHO	ang. <i>World Health Organization;</i> Światowa Organizacja Zdrowia

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynybu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156]
Badanie pierwotne	Badanie dostarczające oryginalnych danych, uzyskanych na podstawie pomiarów dokonanych w grupie osób badanych.
Badanie wtórne	Analiza danych pochodzących z badań pierwotnych.
Porównanie	Prezentowanie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Przegląd systematyczny	Badanie wtórne przeprowadzone w oparciu o zestaw konsekwentnie stosowanych, jawnych, predefiniowanych kryteriów selekcji badań, zgodnie z opisanym schematem umożliwiającym powtórzenie, uwzględniające ocenę wiarygodności wyselekcjonowanych badań oraz zawierające systematyczny, obiektywny przegląd wyników wyselekcjonowanych badań.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.

Kluczowe informacje z analizy klinicznej

- I. Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumor*, pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
- II. Analizę kliniczną przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [154], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* [155] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [156].
- III. Analizę przeprowadzono w odniesieniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli brak leczenia przyczynowego rozumiany jako naturalny przebieg choroby).
- IV. W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano: 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie RADIANT-3 umożliwiające **bezpośrednie porównanie** ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *Best Supportive Care*; BSC) względem placebo w skojarzeniu z BSC, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19] oraz 1 opracowanie (badanie) wtórne, będące analizą **porównującą pośrednio** zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu [29]-[30] (opisane również w referencji [31]). Nie udało się odnaleźć żadnych pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupa kontrolną) porównujących bezpośrednio lub pozwalających na pośrednie porównanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu. Wobec powyższego przedstawiono również porównanie (zestawienie danych) dla stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *Best Supportive Care*; BSC) względem placebo w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu na podstawie wyników randomizowanego badania klinicznego o numerze A1681111 [20]-[28]. Zidentyfikowano również 10 badań o niższej wiarygodności (5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44] oraz 5 opisów przypadków [45], [46], [47], [48], [49]), 11 badań nieopublikowanych [50]-[60] oraz referencje wykorzystane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu (ChPL [61], EPAR [62], raporty o działaniach niepożądanych [63]-[67] oraz randomizowane badanie kliniczne o akronimie RADIANT-2 oceniające stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym) [68]-[81].
- V. **Ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC okazał się istotnie bardziej skuteczny ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC**, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w odniesieniu do następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: **przeżycie wolne od progresji choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem; progresja choroby), zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami** w odniesieniu do następujących punktów końcowych: **przeżycie całkowite, ryzyko wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z**

przeżyciem wolnym od progresji choroby, prawdopodobieństwo uzyskania częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie [1]-[19].

Podanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu okazało się mniej bezpieczne od podawania placebo w skojarzeniu z BSC, zwiększając istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia m. in.: działań niepożądanych ogółem, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki, zmęczenia, infekcji, nudności [1]-[19].

VI. W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano wystarczająco homogenicznych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu. **Jednakże, wyniki porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, przedstawione w opracowaniu (badaniu) wtórnym [29]-[31] wskazują na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, jak również porównywalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu.** Należy podkreślić, iż wyniki przedstawionego porównania pośredniego cechują się ograniczeniami związanymi m. in.: z możliwością porównania bardzo nielicznych punktów końcowych (szczególnie z zakresu bezpieczeństwa), stąd należy interpretować je z ostrożnością.

VII. Ostatecznie w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego przez Autorów niniejszego opracowania **zdecydowano o przeprowadzeniu porównania** (przedstawienia odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej): **stosowania ewerolimusu względem placebo** (porównanie bezpośrednie) **oraz sunitynibu względem placebo** (porównanie bezpośrednie) **w analizowanym wskazaniu.** Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156].

W odniesieniu do **zastosowania sunitynibu w skojarzeniu z BSC w dawce 37,5 mg względem placebo w skojarzeniu z BSC** wykazano istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad placebo w zakresie następujących punktów końcowych dotyczących skuteczności klinicznej: **przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite** (należy podkreślić, iż fakt przedwczesnego zakończenia badania wpłynął na wyniki analizowanego punktu końcowego (analiza przeżycia całkowitego w protokole badania była zaplanowana na inny punkt czasowy), co utrudnia interpretację uzyskanych wyników [22]; ponadto, **po dwóch dodatkowych latach obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy sunitynibem i placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego – $p = 0,11$ [28]), zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem; progresja choroby), zmniejszenie ryzyka zgonu, zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej i częściowej odpowiedzi na leczenie, zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: ryzyko wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby, prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby jak również ocena jakości życia w zakresie takich punktów końcowych jak: parametry poznawcze, emocjonalne, fizyczne, funkcjonowanie społeczne. Stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC wiązało się jednak z **istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia związanym z wystąpieniem biegunki ($p < 0,001$) oraz bezsenności ($p = 0,04$) [20]-[27].****

Sunitynib stosowany w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zwiększał istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z BSC ryzyko wystąpienia m. in.: biegunki, nudności, zmiany koloru włosów, zapalenia jamy ustnej, neutropenii, nadciśnienia [20]-[27].

- VIII. W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 włączonym do opracowania, dotyczącym porównania ewerolimusu z placebo [1]-[19], lek podawany był doustnie w dawce 10 mg na dobę, co jest zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

Również zastosowana dawka sunitynibu w randomizowanym badaniu klinicznym [20]-[28] jest zgodna ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Sutent® [174].

- IX. Wyniki i wnioski autorów badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej i opisy przypadków) potwierdzają skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem, w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Skuteczność ewerolimusu raportowana była zarówno w przypadku stosowania leku w dawce 5 jak i 10 mg na dobę, a profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii był akceptowalny [32]-[49].

- X. Wyniki i wnioski autorów **opracowań (badań) wtórnych** [82]-[132] porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ewerolimusu względem placebo oraz **publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa** [61]-[67] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.

- XI. **Wnioski: ewerolimus w dawce 10 mg jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.** Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest akceptowalny. Wyniki wtórnych analiz opartych na danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych wskazują na zbliżoną efektywność ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu. **Z powyższych względów ewerolimus (Afinitor®) stanowi racjonalną opcję terapeutyczną w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, o skuteczności klinicznej większej niż placebo i nieco gorszym w porównaniu do placebo profilu bezpieczeństwa. Jednakże, korzyści kliniczne wynikające z zastosowania ewerolimusu znacznie przewyższają potencjalne ryzyko wystąpienia określonych działań niepożądanych.**

Streszczenie

Cel analizy klinicznej:

- określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w porównaniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

Metody:

- analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz na podstawie wytycznych, dotyczących przeprowadzania klinicznej oceny technologii medycznych według Agencji Oceny Technologii Medycznych [154], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”, wersja 5.1.0 z marca 2011 roku [155] oraz Rozporządzenie Ministra Zdrowia [156];
- analizę przeprowadzono w oparciu o randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo analizowanych opcji terapeutycznych oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa ewerolimusu;
- przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej (w tym *MEDLINE* – dostęp przez *PubMed*, *EMBASE*, *Cochrane*, *CRD* oraz inne);
- wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy została określona na podstawie skali *Jadad* (randomizowane badania kliniczne), a siłę dowodów naukowych oceniono za pomocą skali *GRADE*;
- na wszystkich etapach selekcja odnalezionych publikacji była dokonywana przez co najmniej dwóch analityków, pracujących w sposób niezależny;
- przy opracowaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych: MS Excel 2007 oraz pakietu statystycznego *StatsDirect*®.

Badania włączone do analizy klinicznej:

- w wyniku przeszukania medycznych baz danych odnaleziono: 2 randomizowane badania kliniczne uwzględnione w niniejszej analizie [1]-[19], [20]-[28] (badanie o akronimie *RADIANT-3* dotyczące bezpośredniego porównania ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC [1]-[19] oraz badanie o numerze A1681111 dotyczące bezpośredniego porównania sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC [20]-[28]), 10 badań o niższej wiarygodności (badania bez grupy kontrolnej [32]-[44], opisy przypadków [45]-[49]), 11 referencji będących badaniami nieopublikowanymi (w toku, z trwającą rekrutacją lub zakończonych, ale wyniki których nie zostały jeszcze opublikowane) [50]-[60], 7 publikacji włączonych do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa [61]-[67] (w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa wykorzystano także wyniki pochodzące z randomizowanego badania o akronimie *RADIANT-2* dotyczące stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81]) oraz 51 opracowań (badań) wtórnych (przeglądy systematyczne i niesystematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze) [82]-[132] uwzględniających stosowanie ewerolimusu lub sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Wyniki:

- w wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono:
 - 1 randomizowane badanie kliniczne umożliwiające **bezpośrednie porównanie** ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *Best Supportive Care*; BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (badanie o akronimie RADIANT-3, opisane w 19 referencjach [1]-[19]),
 - 1 randomizowane badanie kliniczne umożliwiające **bezpośrednie porównanie** sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *Best Supportive Care*; BSC) względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (badanie o numerze A6181111, opisane w 9 referencjach [20]-[28])
 - ze względu na brak identyfikacji badań bezpośrednio porównujących ewerolimus z sunitynibem w analizowanym wskazaniu, podjęto próbę przeprowadzenia **porównania pośredniego** między ewerolimusem i sunitynibem poprzez wspólny komparator (placebo), jednak w ramach przeglądu medycznych baz danych **nie odnaleziono wystarczająco homogenicznych badań klinicznych do przeprowadzenia takiego porównania**; w związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania – zestawienia danych, rozumianego jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych dla zastosowania ewerolimusu oraz sunitynibu względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego – zastosowanie placebo) w analizowanym wskazaniu; takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156].
 - ponadto, 1 opracowanie (badanie) wtórne, będące analizą przeprowadzoną na podstawie wyników badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28], **porównującą pośrednio** zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu [29]-[30] (opisane również w referencji [31]).

Ewerolimus w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie RADIANT-3 bezpośrednio porównujące stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu; badanie opisane w referencjach [1]-[19]. Zastosowana dawka i sposób podania (doustnie) ewerolimusu są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

W okresie obserwacji, dla którego mediana wynosi 17 miesięcy, **stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w skojarzeniu z BSC** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w populacji ogólnej – wydłużenie czasu jego trwania o 6,4 miesiąca ($p < 0,001$) [1], [2], [5], [6], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19],
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w subpopulacjach:
 - **pacjentów japońskich** ($p < 0,001$) [11], [14], [15] (okres obserwacji wynosił 16,1 miesiąca),
 - **pacjentów, którzy przed włączeniem do badania lub w trakcie trwania badania stosowali lub nie stosowali analogów somatostatyny** ($p < 0,05$) [5], [12],

- o pacjentów ze zwiększonym i prawidłowym początkowym stężeniem chromograniny A jak i neurospecyficznej enolazy ($p < 0,001$) [4], [6],
- o pacjentów bez względu na początkową charakterystykę populacji włączonych do badania ($p < 0,001$) [1], [12],
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem) ($p < 0,05$) [1], [9], [10], [17], [19],
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (progresja choroby) ($p < 0,05$) [19],
- zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby ($p < 0,05$) [1], [9], [14], [19],
- zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby ($p < 0,05$) [1], [9], [14], [19],
- zwiększenia odsetka pacjentów, u których raportowano zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej ($p < 0,05$) [1],
- zmniejszenia odsetka pacjentów, u których raportowano zwiększenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej ($p < 0,05$) [1],
- zmniejszenia stężenia następujących biomarkerów choroby nowotworowej trzustki: chromograniny A, neurospecyficznej enolazy, gastryny i glukagonu względem wartości początkowej ($p < 0,0001$) [3], [4], [5], [6].

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) **między stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC**, w okresie obserwacji, dla którego mediana wynosi 17 miesięcy, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- ryzyko wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby [19],
- przeżycie całkowite [1], [9], [14], [19],
- prawdopodobieństwo uzyskania częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie [1], [9], [14], [18], [19],
- odsetek pacjentów, u których nie raportowano zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej [1].

W zakresie profilu bezpieczeństwa ewerolimus w dawce 10 mg podawany w skojarzeniu z BSC wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) **w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC** następujące działania niepożądane [1], [2], [5], [6], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19]:¹

- **działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem:**
 - o w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w stopniu 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - o w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nieokreślonym: wysypka, gorączka;
 - o w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w stopniu nasilenia 3/4 dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), trombocytopenia;
 - o w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nieokreślonym: zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, wymioty (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), choroby paznokci, kaszel, suchość skóry;
 - o każdego stopnia w stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: działania niepożądane ogółem;
 - o w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zaburzenia płucne, cukrzyca;
 - o w stopniu nasilenia 1-4: obrzęk, ból głowy/migrena, zmęczenie/złe samopoczucie;
 - o w stopniu nasilenia 3/4: nudności (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy);

¹ okres obserwacji wynosił 17-20,1 miesiąca (w referencjach [9], [10], [15], [18], [19] nie podano czasu trwania okresu obserwacji), w podsumowaniu Autorzy niniejszej analizy podali jedynie informacje o czasie trwania obserwacji dla tych parametrów, dla których wyniki dotyczące istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami były rozbieżne dla różnych okresów obserwacji.

- w stopniu nieokreślonym: aftowe zapalenie jamy ustnej, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia;
- w każdym stopniu nasilenia: leukopenia, neutropenia, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;
- zastosowanie ewerolimusu zwiększało również istotnie statystycznie ryzyko: jakiegokolwiek oraz dwukrotnej lub ponad dwukrotnej konieczności zmiany schematu leczenia, konieczności zmiany schematu leczenia z powodu zapalenia jamy ustnej, z powodu zapalenia płuc, z powodu biegunki, z powodu anemii oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych;
- **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszności, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli;
 - w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anemia;
- **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z układem oddechowym, zapalenie płuc, infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane sercowe.

Przeprowadzona **analiza profilu bezpieczeństwa nie wykazała istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy ewerolimusem w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z BSC w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC**, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych [1], [2], [5], [6], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19]:²

- **działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia, w stopniu nasilenia 1-4 oraz 3/4: ból brzucha;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: wymioty (w każdym stopniu nasilenia nie podano dla jakiego okresu obserwacji), zapalenie warg, nadciśnienie;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4 i w stopniu nieokreślonym: astenia;
 - w każdym stopniu nasilenia: świąd;
 - w stopniu nasilenia 1-4: działania niepożądane ogółem;
 - w stopniu nasilenia 3/4: wysypka, biegunka (nie podano dla jakiego okresu obserwacji); zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, utrata masy ciała, hiperglikemia (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 oraz 20,1 miesiąca), leukopenia, choroby paznokci, gorączka, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;
 - w stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz stopniu nieokreślonym: nudności (w stopniu nasilenia 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu względem placebo w odniesieniu do: konieczności jednokrotnej zmiany schematu leczenia, zgonu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu zastosowanego leczenia, zgonu (z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby),
- **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w 3/4 stopniu nasilenia: nudności, wymioty, świąd, astenia, ból brzucha;
 - w 3/4 stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszność, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli;
- **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**

² okres obserwacji wynosił 17-20,1 miesiąca (w referencjach [9], [10], [15], [18], [19] nie podano czasu trwania okresu obserwacji), w podsumowaniu Autorzy niniejszej analizy podali jedynie informacje o czasie trwania obserwacji dla tych parametrów, dla których wyniki dotyczące istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami były rozbieżne dla różnych okresów obserwacji.

- o działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ból brzucha, biegunka, wrzody, nudności, wymioty, duszności, zator płucny, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, infekcje, zapalenie płuc, działania niepożądane ogólne i działania w miejscu podania, gorączka, astenia, działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, odwodnienie, hiperkalcemia, działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych, uszkodzenie nerek, ostre uszkodzenie nerek, działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym, anemia, działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi, zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, zaburzenia psychiczne, stany splątania, działania niepożądane związane z układem nerwowym, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej.

Ewerolimus względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (porównanie bezpośrednie)

W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono żadnych randomizowanych badań klinicznych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną bezpośrednio porównujących ewerolimus względem sunitynibu stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. W związku z powyższym zdecydowano o ponownym przeszukaniu medycznych baz danych w celu identyfikacji pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego obu opcji terapeutycznych przy wykorzystaniu wspólnego komparatora. Odszukano 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie A6181111 [20]-[28] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora. Oceniono jednak, że z powodu różnic (m.in. w zakresie: liczebności pacjentów włączonych do badań, charakterystyki początkowej pacjentów włączonych do badań, stosowania terapii dodatkowych, okresu leczenia, częstości raportowania działań niepożądanych czy punktacji w skali Jadad) pomiędzy badaniami o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28] (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.), nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora), stosowanymi w analizowanym wskazaniu.

Ewerolimus względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (porównanie pośrednie na podstawie wyników opracowania (badania) wtórnego)

Zidentyfikowano 1 opracowanie (badanie) wtórne będące analizą przeprowadzoną na podstawie danych pochodzących od poszczególnych pacjentów uczestniczących w badaniach o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28], porównujące pośrednio zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu [29], [30] (opisane również w referencji [31]). Sposób podania (doustnie) oraz zastosowana dawka ewerolimusu (10 mg) i sunitynibu (37,5 mg) są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz Sutent® [174]. Sposób zastosowania ewerolimusu (w dawce 10 mg na dobę) jest również zgodny z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) **między stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z BSC względem sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** [29], [30],
- **przeżycie całkowite** [29], [30].

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC wywoływało istotnie statystycznie rzadziej ($p < 0,05$) w porównaniu do sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC następujące działania niepożądane:

- **neutropenia w każdym stopniu nasilenia,**
- **nadciśnienie w każdym stopniu nasilenia,**
- **neutropenia w 3/4 stopniu nasilenia [30], [31].**

W zakresie profilu bezpieczeństwa ewerolimus w dawce 10 mg podawany w skojarzeniu z BSC wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p < 0,05$) w porównaniu do sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC następujące działania niepożądane:

- **obrzęk obwodowy w każdym stopniu nasilenia,**
- **gorączka w każdym stopniu nasilenia,**
- **obrzęk obwodowy w 1/2 stopniu nasilenia,**
- **gorączka w 1/2 stopniu nasilenia [30], [31].**

U pacjentów otrzymujących ewerolimus nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy przyjmującej sunitynib w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3/4: obrzęk obwodowy, gorączka, nadciśnienie, anemia, zapalenie śluzówki jamy ustnej, trombocytopenia, biegunka, zmęczenie, ból brzucha, ból górnej części brzucha, astenia, zespół ręka-stopa, hiperglikemia, zapalenie płuc, świąd, infekcje, wysypka oraz nadciśnienia stopnia 1/2 i neutropenii stopnia 1/2 [30], [31].

Należy podkreślić, iż dużym ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego była niewielka liczba ocenianych punktów końcowych zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa. Autorzy niniejszej analizy klinicznej nie mieli możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu, ze względu na brak dostępu do indywidualnych danych pochodzących od poszczególnych pacjentów uczestniczących w badaniach o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28].

Sunitynib w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (porównanie bezpośrednie)

W związku z brakiem możliwości przeprowadzenia przez Autorów niniejszego opracowania porównania bezpośredniego, jak i pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem w analizowanym wskazaniu, zdecydowano ostatecznie o przedstawieniu porównania – zestawienia danych, rozumianego jako przedstawienie wyników odrębnych badań klinicznych dla zastosowania ewerolimusu oraz sunitynibu względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego – zastosowanie placebo); takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156]. W wyniku przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne o numerze A6181111 [20]-[28] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Zastosowana dawka i sposób podania (doustnie) sunitynibu są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Sutent® [174].

Stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w skojarzeniu z BSC, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w zakresie takich punktów końcowych jak [20]:

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) w populacji ogólnej** – wydłużenie czasu jego trwania o 5,9 miesiąca ($p < 0,001$),

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



- **przeżycie całkowite** ($p=0,02$), należy podkreślić, iż fakt przedwczesnego zakończenia badania wpłynął na wyniki analizowanego punktu końcowego (analiza przeżycia całkowitego w protokole badania była zaplanowana na inny punkt czasowy), co utrudnia interpretację uzyskanych wyników [22], ponadto **po dwóch dodatkowych latach obserwacji nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy sunitynibem i placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego** – $p=0,11$ [28]),
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem)** ($p<0,05$),
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (progresja choroby)** ($p<0,05$),
- **zmniejszenie ryzyka zgonu** ($p<0,05$),
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby** ($p<0,05$),
- **uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie** ($p=0,007$),
- **uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie** ($p<0,05$).

Stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC wiązało się z **istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia związanym z wystąpieniem biegunki ($p<0,001$) oraz bezsenności ($p=0,04$)** [20].

Wykazano brak istotnych statystycznie różnic ($p>0,05$) **między stosowaniem sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC**, w zakresie takich punktów końcowych jak [20]:

- **ryzyko wystąpienia zgonu, klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby,**
- **prawdopodobieństwo uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby,**
- **ocena jakości życia** w zakresie takich punktów końcowych jak: parametry poznawcze, emocjonalne, fizyczne, funkcjonowanie społeczne.

W zakresie profilu bezpieczeństwa sunitynib w dawce 37,5 mg podawany w skojarzeniu z BSC wywoływał istotnie statystycznie częściej ($p<0,05$) **w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC** następujące działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem:

- w każdym stopniu nasilenia: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, wysypka, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą);
- w stopniu nasilenia 3/4: ból pleców;
- przerwanie schematu leczenia, co najmniej jednokrotna redukcja dawki do 25 mg [20].

Nie obserwowano natomiast **istotnych statystycznie różnic** ($p>0,05$) **między zastosowaniem sunitynibu w dawce 37,5 mg podawanym w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC** w odniesieniu do następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem:

- w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: astenia, wymioty, zmęczenie, ból brzuszny, jadłowstręt, ból głowy, bezsenność, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała, zaparcia;
- w każdym stopniu nasilenia: ból pleców;
- ryzyko rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych [20].

Badania o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów

neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[44] oraz 5 opisów przypadków [45]-[49]). Zastosowanie ewerolimusu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem (analog somatostatyny) było skuteczne w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, które uległy progresji pomimo wcześniejszego zastosowania systemowej chemioterapii (wyniki badania o akronimie RADIANT-1) [32]-[36]. Skuteczność ewerolimusu raportowana była zarówno w przypadku stosowania leku w dawce 5 jak i 10 mg na dobę [37]-[39]. Przeprowadzone badania I fazy wskazują na efektywność leczenia skojarzonego ewerolimusem również z innym analogiem somatostatyny – pasyreotydem [42]-[44], jak również lekiem alkilującym o aktywności przeciwnowotworowej – temozolomidem [41]. Profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki jest akceptowalny [37]-[39], [32]-[36]. Opisy przypadków wskazują, iż w subpopulacji pacjentów z guzami insulinowymi, u których występowały częste epizody hipoglikemii, niepoddające się terapii i zagrażające życiu chorych, zastosowanie ewerolimusu okazało się skuteczne nie tylko w zakresie aktywności przeciwnowotworowej, ale również z odniesieniem do normalizacji poziomu glukozy we krwi [45]-[49].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor® [61] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [62], jak również 5 raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania ewerolimusu [63]-[67]. Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu opiera się głównie na wynikach trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, w których ewerolimus stosowany był w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem, jak również w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami [61]. W leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki najczęściej występowały następujące działania niepożądane: zapalenie śluzówki jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk, ból brzucha, nudności, gorączka, ból głowy, natomiast w terapii raka nerkowokomórkowego z przerzutami: zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje, astenia, zmęczenie, kaszel, biegunka [63], [64], [65]. Do działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem, które występują u co najmniej 2% pacjentów należą również: niedokrwistość, hiperglikemia, trombocytopenia, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc [62]. Wyniki badania randomizowanego wskazują, iż w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem w analizowanym wskazaniu okazało się mniej bezpieczne od podawania placebo w skojarzeniu z oktreotydem, zwiększając istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia m. in.: działań niepożądanych ogółem, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki, zmęczenia, infekcji (wyniki badania o akronimie RADIANT-2) [68]-[81]. Autorzy opracowania *Prescrire* [67] podali, iż po wprowadzeniu ewerolimusu do obrotu raportowano 26 przypadków zakrzepicy żył głębokich, u leczonych nim pacjentów.

Opracowania (badania) wtórne

W ramach niniejszej analizy klinicznej odnaleziono wszystkie badania kliniczne uwzględnione w opracowaniach (badaniach) wtórnych [82]-[132], dotyczące porównania ewerolimusu z wybranymi komparatorami (refundowaną technologią opcjonalną - sunitynibem oraz brakiem leczenia przyczynowego – podanie placebo rozumiane jako naturalny przebieg choroby), w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają, iż **wprowadzenie ewerolimusu i sunitynibu do leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki stało się znaczącym przełomem w ich terapii**. Oba leki zostały przebadane w randomizowanych próbach klinicznych III fazy, w których porównywano je z placebo (badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A1681111 [20]-[28]). Wyniki powyższych badań wykazały, iż zarówno ewerolimus, jak i sunitynib prowadzą do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Żaden z leków nie prowadził jednak do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Oba leki charakteryzował akceptowalny profil bezpieczeństwa, sunitynib związany był z

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



występowaniem takich działań niepożądanych jak: biegunka, nudności, neutropenia i nadciśnienie, podczas gdy terapii ewerolimusem towarzyszyły: zapalenie jamy ustnej, anemia i hiperglikemia. Dodatkowo ewerolimus stosowany w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem wykazał również efektywność w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych w innym badaniu klinicznym III fazy (o akronimie RADIANT-2) [68]-[81]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają, iż populacja nowotworów neuroendokrynnych jest zróżnicowana i wymagane są dalsze badania w celu jednoznacznego określenia grupy pacjentów odnoszących największe korzyści z zastosowanego leczenia [82]-[132].

Wnioski z przeprowadzonej analizy klinicznej

Ewerolimus w dawce 10 mg jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest akceptowalny, działania niepożądane towarzyszące stosowaniu ewerolimusu występują głównie w łagodnym stopniu nasilenia, co pozwala na długotrwałe stosowanie leku w terapii przeciwnowotworowej. Wyniki wtórnych analiz opartych na danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych wskazują na zbliżoną efektywność kliniczną ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu. Należy podkreślić, iż **wprowadzenie ewerolimusu i sunitynibu stało się przełomem w terapii rzadkiego schorzenia jakim są nowotwory neuroendokrynnie trzustki.** Skuteczność i akceptowalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu w analizowanym wskazaniu są tym ważniejsze, iż **jest on jedną z niewielu opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki.**

1. Cel przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została wykonana w celu określenia efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w porównaniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

2. Metody przeprowadzenia analizy klinicznej

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy klinicznej

Analizę przygotowano z wykorzystaniem kryteriów oceny wiarygodności publikacji naukowych oraz w oparciu o „Wytyczne Przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych”, opublikowane na stronach Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) w kwietniu 2009 roku [154], jak również w oparciu o wytyczne opracowane przez *Cochrane Collaboration* - „*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, wersja 5.1.0” ze stycznia 2012 roku [155] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia [156].

Schemat przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej analizowanego produktu leczniczego polega na:

- zdefiniowaniu elementów pytania klinicznego, zgodnie ze schematem PICO, odnoszącym się do populacji pacjentów (P), zastosowanej interwencji wnioskowanej (I), komparatorów - technologii opcjonalnych (refundowanych lub nier refundowanych) (C), poszukiwanych punktów końcowych - wyników (O),
- opracowaniu strategii wyszukiwania doniesień naukowych (korygowaną metodą iteracyjną) w bazach informacji medycznych odnośnie: opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych, badań o niższej wiarygodności, z uwzględnieniem słów kluczowych według schematu PICOS (populacja (P), interwencja wnioskowana (I), komparatory - technologie opcjonalne (refundowane lub nier refundowane) (C), wyniki (O), badania (S)),
- przeszukaniu najważniejszych baz danych medycznych oraz światowych rejestrów badań klinicznych w poszukiwaniu opracowań (badań) wtórnych, badań pierwotnych oraz badań o niższej wiarygodności (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- przeprowadzeniu selekcji odnalezionych doniesień, w pierwszej kolejności na podstawie tytułów i streszczeń, eliminacji powtórzeń, wstępnej selekcji publikacji na podstawie abstraktów oraz selekcji publikacji z wykorzystaniem pełnych tekstów (dokonane niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ocenie wiarygodności badań włączonych do analizy (dokonana niezależnie, przez co najmniej dwie osoby),
- ekstrakcji danych zawartych w doniesieniach naukowych,
- analizie i interpretacji wyników badań włączonych do analizy,
- interpretacji wyników uzyskanych poprzez analizę porównawczą,
- dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa w oparciu o wyniki inne niż pochodzące z badań prowadzonych w warunkach klinicznych,
- przedstawieniu wyników zgodnie z gradacją dowodów w skali GRADE,

- przedstawieniu dyskusji wraz z ograniczeniami wynikającymi z przeprowadzenia analizy,
- opracowaniu wniosków końcowych i streszczenia analizy (kluczowych informacji z analizy klinicznej oraz streszczenia).

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

2.2. Metody wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Zgodnie z zaleceniami zawartymi w Wytycznych Oceny Technologii Medycznych [154], w pierwszej kolejności zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne, tj. niezależne przeglądy systematyczne oraz opracowania HTA dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego.

Strategię wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Reading*) i EMTREE (*Elsevier`s Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia badań wtórnych (raportów HTA, meta-analiz oraz przeglądów systematycznych czy analiz zbiorczych), dotyczących efektywności klinicznej ocenianych w opracowaniu schematów leczenia przeprowadzono przegląd medycznych baz danych oraz baz danych organizacji zajmujących się oceną technologii medycznych (poniżej przedstawiono najważniejsze bazy danych, w których przeprowadzono wyszukiwanie):

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,
- *Embase*[®],
- *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CDSR),
- *Centre for Reviews and Dissemination* (CRD),
- *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE),
- *International Network of Agencies for Health Technology Assessment* (INAHTA),
- *European Medicines Agency* (EMA),
- *Health Canada*,
- *The Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment* (CADTH),
- *National Institute for Health Research* (NIHR HTA),
- *American Society of Clinical Oncology* (ASCO),
- *European Society of Medical Oncology* (ESMO).

Hasła, kwerendy, strategię wyszukiwania oraz wyniki zaprezentowano w Aneksie. W momencie odnalezienia wiarygodnych opracowań (badań) wtórnych, w których uwzględniono poszukiwaną populację, technologię wnioskowaną oraz punkty końcowe, brano pod uwagę pierwotne badania kliniczne włączone do tych opracowań. Wyszukiwanie opracowań (badań) wtórnych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane* i *Embase* w dniu 15.12.2012 (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

Wnioski płynące z odnalezionych opracowań (badań) wtórnych przedstawiono w rozdziale poświęconym opracowaniom (badaniom) wtórnym oraz Dyskusji. Opracowania (badania) wtórne w postaci przeglądów systematycznych i niesystematycznych, raportów HTA oraz analiz zbiorczych przedstawiono w formie tabel.

2.3. Metody wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

W pierwszej kolejności do analizy planowano włączyć pierwotne badania kliniczne uwzględnione w zidentyfikowanych, wiarygodnych przeglądach systematycznych.

Następnie, punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanych wskazaniach był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano dodatkowo pierwotne badania kliniczne, nieujęte w opracowaniach (badaniach) wtórnych, które oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności.

W celu odnalezienia wszystkich pierwotnych badań klinicznych, dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego skonstruowano strategię wyszukiwania o wysokiej czułości. Poszukiwano zarówno badań opublikowanych, jak i badań niepublikowanych, a także badań będących w toku. Przeszukiwanie medycznych baz danych objęło badania dotyczące efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.

Strategię wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych projektowano metodą ciągu prób i korekt przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W strategii wyszukiwania wykorzystano indeksację synonimów MeSH (*Medical Subject Heading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*).

W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej ocenianych schematów leczenia, przeprowadzono przegląd medycznych baz danych:

- *Medline* – dostęp przez *PubMed*,

- *Embase*[®],
- *The Cochrane Central Register of Controlled Trials* (CENTRAL),

oraz medycznych serwisów internetowych (w celu odnalezienia doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych).

Sprawdzono również doniesienia w źródłach innych niż bazy informacji medycznej - rejestry badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania), a także przeszukano piśmiennictwo zawarte w zidentyfikowanych pierwotnych doniesieniach naukowych, w celu odnalezienia literatury odpowiadającej założeniom analizy.

W trakcie wyszukiwania konsultowano się z ekspertami klinicznymi oraz Zamawiającym opracowanie w celu odnalezienia dodatkowych, nieopublikowanych badań pierwotnych i opracowań (badań) wtórnych. Odnalezione pierwotne badania kliniczne oceniono wstępnie pod kątem wiarygodności (czyli zgodności z zasadami prawidłowego przeprowadzania badań klinicznych).

Hasła, kwerendy, strategie wyszukiwania oraz wyniki przedstawiono w Aneksie. Wyszukiwanie pierwotnych badań klinicznych przeprowadzono w bazach: *PubMed*, *Cochrane* i *Embase* w dniu 15.12.2012 (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania).

2.4. Kryteria włączenia badań w ramach przeglądu systematycznego

Predefiniowane kryteria, zawarte w protokole włączenia badań do analizy klinicznej (określone na podstawie schematu PICOS) zawierały następujące elementy:

- (P) populację pacjentów (ang. *population*) – dorośli chorzy z postępującym, nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki,
- (I) interwencję - technologię wnioskowaną (ang. *intervention*) – stosowanie preparatu ewerolimus w analizowanym wskazaniu,
- (C) komparatory (ang. *comparison*) – podawanie sunitynibu (refundowana technologia opcjonalna) lub placebo (brak leczenia przyczynowego rozumiany jako naturalny przebieg choroby) w analizowanym wskazaniu,
- (O) punkty końcowe - wyniki (ang. *outcome*) – efekty terapeutyczne (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby, zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej, zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (w tym także

poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, konieczności zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgonu z powodu zastosowanego leczenia),

- (S) rodzaj badań klinicznych (ang. *study*) - randomizowane i nierandomizowane badania kliniczne dla oceny skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii oraz badania o niższej wiarygodności dla oceny bezpieczeństwa stosowania rozpatrywanych schematów leczenia.

Kryteria przyjęte w celu wyszukania badań klinicznych włączonych do opracowania:

- badania w języku: angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim,
- wyłącznie badania kliniczne z udziałem ludzi,
- badania, w których populację stanowili pacjenci z postępującym, nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki,
- badania bezpośrednio porównujące skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu względem placebo lub sunitynybu,
- w przypadku braku badań bezpośrednio porównujących skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu względem placebo lub sunitynybu włączono badania pośrednio porównujące zastosowanie: ewerolimusu względem placebo oraz ewerolimusu względem sunitynybu w analizowanym wskazaniu z wykorzystaniem wspólnego komparatora,
- randomizowane badania kliniczne, a w przypadku braku takich badań dla danej populacji, również badania o niższej wiarygodności,
- ocena wiarygodności (poprawności metodologicznej) wyselekcjonowanych randomizowanych badań klinicznych wynosiła co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

2.5. Ocena profilu bezpieczeństwa

Ze względu na fakt, iż dane dotyczące oceny bezpieczeństwa, pochodzące z badań włączonych do analizy klinicznej, wymagają rozszerzenia w celu oceny różnorodnych działań niepożądanych, zarówno zidentyfikowanych w badaniach RCT jak i innych, zdecydowano o przeprowadzeniu dodatkowej oceny bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii wnioskowanej, w zdefiniowanej w opracowaniu populacji chorych. Rozszerzenie oceny bezpieczeństwa jest szczególnie istotne w przypadku technologii innowacyjnych, leków o nowym mechanizmie działania lub występowaniu działań niepożądanych generujących wysokie koszty.

W celu zidentyfikowania rzadkich, ujawniających się w długich okresach obserwacji działań niepożądanych, uwzględniano dane pochodzące z długoterminowych badań obserwacyjnych, w przypadku braku takich badań korzystano z następujących źródeł informacji:

- EPAR (EMA, *European Medicines Agency*), w szczególności Karta Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL),
- FDA (*Food and Drug Administration*),
- URPL (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych),
- *Health Canada*,
- WHO (*The Uppsala Monitoring Centre*),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

Do oceny bezpieczeństwa włączono wyniki raportowane w doniesieniach naukowych, zarówno tych o wysokiej wiarygodności, jak i w przypadku badań obserwacyjnych czy opisach serii przypadków, dotyczących zastosowania analizowanego produktu leczniczego. W celu odnalezienia tych badań wykonano szeroki przegląd medycznych baz danych oraz wymienionych powyżej źródeł dodatkowych.

2.6. Selekcja informacji

Poszukiwane w toku analizy klinicznej dane dotyczyły zarówno efektywności eksperymentalnej (ang. *efficacy*), jak i efektywności praktycznej (ang. *effectiveness*). Wyszukiwanie i selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych), opracowany przed przystąpieniem do tego działania i zawierający określone kryteria włączenia badań do analizy oraz kryteria ich wykluczenia.

Selekcja źródeł informacji klinicznej została przeprowadzona dwuetapowo w oparciu o kryteria włączenia/wykluczenia badań z analizy. W pierwszej kolejności analizowano tytuły oraz streszczenia badań, na podstawie których opracowano listę badań wstępnie spełniających kryteria włączenia do analizy. Następnym krokiem była selekcja na podstawie pełnych wersji artykułów z uwzględnieniem wszystkich kryteriów włączenia do analizy. Na tej podstawie ustalono ostateczną listę badań, które następnie poddano dokładnej ocenie pod kątem wiarygodności i opisywanych wyników. Selekcja badań przeprowadzona była przez dwóch analityków pracujących niezależnie (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu (z udziałem osoby trzeciej P.K.). Proces selekcji przeprowadzony zgodnie z zaleceniami PRISMA przedstawiono w Aneksie.

Stopień zgodności pomiędzy analitykami dokonującymi selekcji na etapie analizy pełnych tekstów publikacji był bardzo wysoki (około 98%).

Wyselekcjonowane badania kliniczne, spełniające kryteria włączenia, oceniono następnie pod kątem wiarygodności oraz ich przydatności do analizy. Założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego porównania analizowanych opcji terapeutycznych, przeprowadzone zostanie porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora lub przedstawienie zestawienia danych dla odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej (ewerolimus) oraz refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) w analizowanym wskazaniu.

2.7. Metody oceny wiarygodności badań klinicznych

Podczas przeglądu systematycznego uwzględniono wszystkie odnalezione badania, spełniające kryteria wyboru, ze szczególnym uwzględnieniem kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją (RCT), bezpośrednio porównujących określone opcje terapeutyczne, przeprowadzone na dużych grupach pacjentów, z uwagi na fakt, iż są one najbardziej wiarygodnym źródłem informacji na temat skuteczności klinicznej leków oraz bezpieczeństwa ich stosowania. W przypadku braku badań o najwyższej wiarygodności lub ich ograniczeń dotyczących np. wąsko zdefiniowanej populacji lub krótkiego horyzontu czasowego, w ramach analizy klinicznej zostaną wzięte pod uwagę również badania o niższej wiarygodności (np. badania obserwacyjne).

Odnalezione i włączone do analizy badania kliniczne oceniano pod kątem (por.: tabele opisu badań w Aneksie):

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- protokołu dawkowania porównywanych leków,
- parametrów klinicznych ocenianych w badaniu.

Zestawienie badań włączonych do analizy skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa analizowanych preparatów wykonano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii, proponowanych przez AOTM [154].

Po przeszukaniu medycznych baz danych i odnalezieniu pełnych tekstów randomizowanych doniesień naukowych, przeprowadzono ocenę wiarygodności wybranych badań klinicznych, opartą na skali *Jadad* (punktacja od 0 do 5), w której pod uwagę bierze się następujące kryteria:

- zastosowanie randomizacji,

- wykorzystanie właściwej metody randomizacji,
- zastosowanie zamaskowania,
- rodzaj zamaskowania (I, II, III rzędu),
- utratę pacjentów z grupy badanej i kontrolnej.

Szczegółowy opis skali *Jadad* przedstawiono w Aneksie. Przyznanie ocenianemu badaniu sumarycznej liczby od 0 do 5 punktów, zależy od spełnienia wyżej wymienionych kryteriów. Przyjęto progową wartość wiarygodności badania klinicznego, które może być włączone do analizy, wynoszącą co najmniej 2 punkty w skali *Jadad*.

Skala *Jadad* umożliwia uwzględnienie, w ramach oceny wiarygodności: sposobu przeprowadzenia randomizacji, zamaskowania i liczby pacjentów utraconych z obserwacji, a więc podstawowych kryteriów pozwalających na eliminację lub istotne zmniejszenie wpływu potencjalnych czynników zakłócających wyniki badania klinicznego (tj. wiek, płeć, zaawansowanie choroby, schorzenia współistniejące, ocena kliniczna i zachowanie lekarza badającego) na obserwowany związek przyczynowo-skutkowy.

Ocenę siły dowodów klinicznych, w oparciu o wyniki badań włączonych do niniejszej analizy, przeprowadzono również za pomocą skali GRADE (por. Aneks).

Wiarygodność zewnętrzną wyników, uzyskanych w ramach analizy klinicznej (czyli sposób, w jaki uzyskane wyniki można uogólnić na populację, której ma dotyczyć analiza badań), oceniono według następujących kryteriów:

- reprezentatywności populacji badanej w stosunku do populacji docelowej (w kontekście oceny demograficznej i klinicznej),
- identyczności technologii wnioskowanej podawanej w doświadczeniach do stosowanej w praktyce (dostępność samej technologii wnioskowanej, jak i dodatkowych usług medycznych, w warunkach polskiej praktyki medycznej),
- prawdopodobieństwa uzyskania oczekiwanego efektu leczenia w praktyce do efektu obserwowanego w próbach klinicznych (rola ang. „*compliance*”).

2.8. Metody ekstrakcji danych do analizy klinicznej

Ekstrakcja danych z badań prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.) w oparciu o uprzednio przygotowane, jednolite arkusze ekstrakcji danych (por. Aneks; tabele pomocnicze; formularz ekstrakcji danych).

Ekstrahując informacje z badań, brano pod uwagę dwa rodzaje danych:

1. Dane jakościowe:

- kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania,
- charakterystykę pacjentów w poszczególnych grupach,
- charakterystykę technologii wnioskowanej, refundowanej technologii opcjonalnej),
- definicję oraz metodę pomiaru poszczególnych punktów końcowych,
- okres obserwacji,
- podejście do testowanej hipotezy (badanie przewagi czy badanie nie gorszy).

2. Dane ilościowe (liczbowe):

- dla zmiennych dychotomicznych: liczbę osób, u których wystąpił badany punkt końcowy oraz całkowitą liczebność grupy lub w przypadku braku przedstawienia liczby zdarzeń w grupie określano ją na podstawie wskazanego w badaniu odsetka pacjentów, u których wystąpił,
- dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*): wartość hazardu względnego wraz z podaniem przedziału ufności (95%CI) lub informacje umożliwiające określenie hazardu względnego (oczekiwana liczba zdarzeń w grupach, obserwowana liczba zdarzeń w grupach i poziom istotności statystycznej różnicy między grupami lub obserwowana liczba zdarzeń w grupach, mediana czasu do zdarzenia i całkowita liczebność grupy).

Dodatkowo, dla każdego z badań podano następujące informacje: liczba ośrodków biorących udział w badaniu, lista sponsorów, informacje dotyczące metodyki badania, a także typ badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych.

2.9. Synteza danych

2.9.1. Synteza jakościowa

Szczegółowe dane z badań klinicznych, włączonych do opracowania, przedstawiono w tabelach oraz omówiono w tekście.

W przypadku dostępnych w badaniach informacji na temat zmiennych dychotomicznych, wyniki przedstawiono w formie korzyści względnej (ang. *Relative Benefit*, RB), 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*) dla pozytywnych punktów końcowych oraz parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby u jednej uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, których poddanie określonej interwencji (technologii wnioskowanej) przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego, niekorzystnego punktu końcowego) i 95% przedziału ufności

oraz wartości p . Dla negatywnych punktów końcowych wyniki przedstawiono za pomocą ryzyka względnego (ang. *Relative Risk*, RR) i 95% przedziału ufności (95% CI, ang. *Confidence Interval*), parametru bezwzględnego – NNT (ang. *Number Needed to Treat*; liczba osób, które należy leczyć, aby uzyskać pozytywny efekt terapeutyczny w określonym czasie obserwacji) lub NNH (ang. *Number Needed to Harm*; liczba osób, u których podanie określonej interwencji (technologii wnioskowanej) wiąże się z wystąpieniem niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie obserwacji) i 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p [157].

W przypadku, gdy w jednej grupie terapeutycznej nie odnotowano wystąpienia danego dychotomicznego punktu końcowego, wyniki przedstawiono za pomocą ilorazu szans (ang. *Odds Ratio*, OR) obliczanego metodą Peto.

Wyniki dla zmiennych typu czas do wystąpienia (ang. *time to event*) przedstawiano w formie wartości hazardu względnego (ang. *Hazard Ratio*; HR) wraz z podaniem 95% przedziału ufności (95% CI) oraz wartości p . Za poziom wyznaczający istotność statystyczną przyjęto $p < 0,05$ (wartość p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami $< 0,05$).

Jeżeli było to możliwe, dokonywano obliczeń dotyczących wartości RB/RR oraz wartości p ; jeżeli nie można było obliczyć jednej lub więcej wartości, wtedy wyszukiwano odpowiednie wartości w artykułach referencyjnych. Wyniki porównania w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci parametrów względnych (RB/RR) oraz w postaci parametrów bezwzględnych (NNT/NNH). Należy dodać, iż na podstawie parametru NNT/NNH wnioskowano o istotności klinicznej wyniku. Parametr NNT/NNH obliczano jedynie wówczas, gdy wartości p dla różnicy pomiędzy analizowanymi grupami była istotna statystycznie ($p < 0,05$).

Ekstrakcji danych oraz ich syntezy jakościowej dokonano przy uwzględnieniu powszechnie akceptowanych metod ekstrakcji i analizy statystycznej.

2.9.2. Porównanie pośrednie

W przypadku braku wiarygodnych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania (ang. *head-to-head*), posłużono się metodą porównania pośredniego (ang. *adjusted indirect comparison*) z wykorzystaniem tzw. wspólnego komparatora **według Buchera** [163], [164], [165], [180], [181], [182], [183].

Pomimo doniesień na temat niskiej wiarygodności porównania pośredniego, większość opublikowanych doniesień naukowych świadczy o tym, że wyniki takiego porównania w zadowalający

sposób odzwierciedlają wyniki otrzymane w ramach bezpośredniego porównania skuteczności klinicznej interwencji medycznych [163], [164], [165], [180], [181], [182], [183].

Metoda ta polega na porównaniu pośrednim efektywności klinicznej dwóch substancji aktywnych, które oceniono w odrębnych badaniach pierwotnych lub meta-analizach, w których wykorzystano taki sam komparator (substancję referencyjną) w grupach kontrolnych. W takiej sytuacji wspólny komparator stanowił rodzaj pomostu umożliwiającego odniesienie do siebie wyników badań klinicznych, dotyczących pośrednio porównywanych substancji aktywnych.

By pośrednio porównać ze sobą efektywność kliniczną substancji badanych A i C, odniesiono do siebie efekt kliniczny wspomnianych interwencji medycznych w grupach kontrolnych, będących referencją w stosunku do A i C (ta sama substancja B w dwóch różnych badaniach klinicznych), tak by następnie adekwatnie do tych wartości obliczyć wypadkowy efekt kliniczny w odniesieniu do grup badanych, otrzymujących substancję A i C. Należy pamiętać, że wynik ten może być traktowany jako istotny, jeśli zachowane zostaną podobne kryteria włączania pacjentów do badania, podobne okresy obserwacji, jak również podobny schemat podawania leków.

Przy określeniu wyników porównania pośredniego zmiennych dychotomicznych lub zmiennych typu czas do zdarzenia przy określeniu wypadkowych efektów klinicznych (RR, OR lub HR) uwzględniono transformację logarytmiczną, tj. uwzględniono zlogarytmowane wartości parametrów efektywności.

2.9.3. Zestawienie danych

W przypadku braku możliwości przeprowadzenia bezpośredniego, jak i wiarygodnego pośredniego porównania technologii wnioskowanej – ewerolimusu z wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną) – sunitynibem w analizowanym wskazaniu, przeprowadzone zostanie porównanie rozumiane jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156]).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel 2007,
- StatsDirect®.

3. Analiza problemu decyzyjnego

Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje w zakresie analizowanego problemu zdrowotnego. Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanego problemu zdrowotnego, jak również opisu technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych, z wyszczególnieniem refundowanych technologii opcjonalnych, z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [158].

3.1. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

Guzy neuroendokrynne tworzą heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (DES, ang. *Diffuse Endocrine System*) [175]. Aż do 70% wszystkich guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NET, ang. *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*) [175]. W obrębie nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wyróżniamy także nowotwory neuroendokrynne trzustki [166]. Guzy te mogą wykazywać czynność hormonalną (guzy hormonalnie czynne), bądź znaczna część tych guzów nie produkuje wystarczającej ilości substancji hormonalnych, aby dawać objawy kliniczne, nazywamy je wówczas guzami nieczynnymi hormonalnie [169]. Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2-10% nowotworów tego narządu [170].

Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występuje guz wydzielający insulinę (ang. *insulinoma*), stanowiący około 20-25% przypadków neuroendokrynych guzów trzustki [166], [170]. Kolejnym pod względem częstości występowania jest guz wydzielający gastrynę (ang. *gastrinoma*) stanowiący 15% przypadków neuroendokrynych trzustki [166]. Do rzadkich (łącznie mniej niż 10%), hormonalnie czynnych nowotworów neuroendokrynych trzustki należą guzy: wydzielające VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (łac. VIP-oma), stanowiące 2% przypadków, glukagonowe (ang. *glucagonoma*) występujące w 1% przypadków, wydzielające serotoninę (ang. *carcinoid*, rakowiak) stanowiące 1% przypadków i somatostatynowe (ang. *somatostatinoma*) dotyczące 1% przypadków oraz guzy trzustki mogące wytwarzać inne substancje takie jak: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne [167].

Nowotwory neuroendokrynne trzustki są rzadkimi nowotworami, jednak w ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania, co niesie za sobą konieczność usprawnienia metod diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie nowotworów [166].

Częstość występowania nowotworów neuroendokrynych trzustki zależy od typu guza: w przypadku guza typu *insulinoma* i *gastrinoma* wynosi 1-2 przypadków/1 milion, w przypadku guza typu *glucagonoma* i *VIP-oma* wynosi 0,1 przypadków/1 milion, natomiast w przypadku guzów typu *somatostatinoma* poniżej 0,1 przypadków/1 milion [184].

Na podstawie istniejącej w Polsce definicji choroby rzadkiej przedstawionej przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) określono, że **choroba rzadka występuje z częstością ≤ 5 przypadku na 10 000 osób** [177]. **Nowotwory neuroendokryne trzustki można zatem na podstawie przedstawionej częstotliwości ich występowania, zakwalifikować do grona chorób rzadkich.**

Mając na uwadze przewlekły charakter nowotworów neuroendokrynych trzustki i niewielką liczbę chorych dotkniętych tym rodzajem nowotworu, **produkt leczniczy Afinitor® (ewerolimus) stosowany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym można zaklasyfikować jako lek sierocy**, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

W przypadku nowotworów neuroendokrynych czynnikami decydującymi o przeżywalności są: rodzaj komórki neuroendokrynej, stan węzłów chłonnych oraz wskaźnik proliferacyjny Ki-67. Do niekorzystnych rokowniczo czynników zalicza się: obecność objawów klinicznych, większy rozmiar guza pierwotnego, zwiększone stężenie chromograniny A, obecność hormonalnie czynnych produktów ubocznych wytwarzanych przez komórki nowotworowe oraz duży wskaźnik proliferacyjny [178].

Guzy typu *insulinoma* w 90% są guzami o łagodnym przebiegu, w około 10% przypadków są to guzy mnogie, najczęściej są one wówczas skojarzone z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1, ang. *Multiple Endocrine Neoplasia 1*) [166]. Złośliwa postać *insulinoma* charakteryzuje się znacznie krótszym przeżyciem. Przeżycie 10-letnie u pacjentów ze złośliwą postacią choroby wynosi około 30%, podczas gdy u chorych z niezłośliwą postacią choroby – około 90% [168]. W guzach wysoko zróżnicowanych złośliwy przebieg jest najczęściej obecny w przypadku *gastrinoma*, o czym świadczy wyłącznie obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby przy braku cech histologicznej złośliwości. Złośliwy charakter ma 60-90% przypadków tego nowotworu. Nowotwór ten może dawać przerzuty do węzłów okołodwunastniczych lub okołotrzustkowych i wątroby oraz niekiedy do kości. W przypadku guza typu *gastrinoma* rokowanie zależy od obecności zmian przerzutowych w wątrobie [170]. Przeżycie 10-letnie u chorych bez

przerzutów wynosi 90-100%, a u pacjentów z przerzutami 10-20% [166]. *Glucagonoma* jest nowotworem zazwyczaj rozpoznawanym późno. W momencie rozpoznania wielkość guza przekracza zwykle 4 cm, a przerzuty stwierdza się u 50-80% chorych [168]. W około 75% nowotworów trzustki typu *somatostatinoma* w chwili rozpoznania są guzami przerzutowymi. Zwykle wielkość ogniska pierwotnego przekracza 5 cm [168]. Większość nowotworów typu *VIP-oma* rozpoznaje się jako guzy przekraczające 2 cm średnicy, z obecnymi przerzutami (50-60% chorych) najczęściej do węzłów chłonnych i wątroby [168]. Guzy nieczynne hormonalnie w 75% są zmianami łagodnymi, rozpoznawanymi w momencie osiągnięcia dużych rozmiarów, co staje się przyczyną objawów uciskowych, procesów zaporowych w drogach żółciowych lub w dwunastnicy [176].

Do metod stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych zaliczyć należy: leczenie zachowawcze, leczenie chirurgiczne, zastosowanie terapii biologicznych (w tym analogów somatostatyny), radioterapię izotopową, chemioterapię oraz terapię celowaną. Terapia celowana skierowana jest przeciwko czynnikom wzrostu oraz ich receptorom, które ulegają ekspresji w komórkach guzów neuroendokrynych, w tym guzów neuroendokrynych trzustki. Wiele spośród tych receptorów wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej [166]. **Wśród licznych leków z tej grupy obecnie dwa: sunitynib - inhibitor kinaz tyrozynowych oraz ewerolimus - inhibitor kinazy tyrozynowej mTOR przynoszą największe korzyści kliniczne w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki [1], [20], [166].**

3.2. Populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [61] Afinitor® wskazany jest w leczeniu:

- zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji 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;
- **nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;**
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot Odpowiedzialny o finansowanie produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w ramach programu lekowego.

Uwzględniając jedno z zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Afinitor® [61], jak również projekt programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159], **populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (ewerolimus, Afinitor®) **stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki – choroba o przebiegu postępującym**.

Warto również podkreślić, że pacjenci z analizowanej populacji docelowej z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki odpowiadają pacjentom, u których stopień złośliwości guza oceniany za pomocą klasyfikacji opartej na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu (ang. *grading*) określić można jako: G1 (ang. *low grade*) – nowotwór o niskim stopniu złośliwości (nowotwór wysoko zróżnicowany) oraz G2 (ang. *intermediate grade*) – nowotwór o średnim stopniu złośliwości (nowotwór średnio zróżnicowany).

Bardziej szczegółowe informacje dotyczące analizowanej populacji znajdują się w Analizie Problemu Decyzyjnego (APD) opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [158].

3.3. Wnioskowana technologia

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie leku ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [61].

Szczegółowe informacje dotyczące analizowanej technologii wnioskowanej – Afinitor® (ewerolimus), (m.in.: mechanizm działania, wskazania do stosowania, dawkowanie i sposób podania, przeciwwskazania) znajdują się w Aneksie do niniejszego opracowania.

3.4. Interwencje alternatywne – komparatory (technologie opcjonalne)

Wyboru komparatorów (technologii opcjonalnych) dokonano po przeprowadzeniu Analizy Problemu Decyzyjnego opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. [158].

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla ocenianej interwencji wnioskowanej: ewerolimus (produkt leczniczy Afinitor®), stosowanej w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów

neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym brano pod uwagę: praktykę kliniczną, zalecenia ekspertów, zarejestrowane wskazania, mechanizm działania, populację docelową oraz sposób podania leków.

Za potencjalne komparatory (technologie opcjonalne) dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) uznano wszystkie leki stosowane w nowotworach neuroendokrynych trzustki.

Spośród potencjalnych komparatorów (technologii opcjonalnych) dla leku ewerolimus w analizowanym wskazaniu wykluczono: leki niezarejestrowane w Polsce, leki niezarejestrowane w Polsce w analizowanym wskazaniu, leki podawane w inny sposób i formie niż doustne tabletki/kapsułki.

Ostatecznie, za odpowiedni komparator (refundowaną technologię opcjonalną) dla leku ewerolimus w terapii nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, wybrano **sunitynib** (Sutent®), ze względu na:

- polskie (PUO) oraz światowe zalecenia praktyki klinicznej (*European Neuroendocrine Tumor Society, UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society, Spanish Society of Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network*) dotyczące stosowania ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynych trzustki, u których doszło do progresji choroby [170], [171], [172], [173], [185],
- wskazania rejestracyjne dotyczące stosowania analizowanego preparatu jako leczenie wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [174],
- tą samą wskazaną populacją docelową dla obu leków: osoby dorosłe [61], [174],
- zbieżność przeciwwskazań dla stosowania obu analizowanych leków [61], [174],

podobny sposób podawania obu analizowanych leków (doustnie); sunitynib w postaci kapsułek [174], ewerolimus w postaci tabletek [61].

Dodatkowo stwierdzono, że ze względu na istotność technologii medycznej jaką jest ewerolimus, dodatkowym komparatorem dla analizowanego leku będzie porównanie z naturalnym przebiegiem choroby rozumianym jako brak leczenia przyczynowego (czyli zastosowanie placebo) w analizowanej grupie pacjentów. Porównanie stosowania ewerolimusu z placebo pozwala na wykazanie skuteczności klinicznej i ocenę profilu bezpieczeństwa analizowanej terapii.

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (ewerolimus), a wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną – sunitynib) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie

danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej (ewerolimus), jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynyb) zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

3.5. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki z chorobą o przebiegu postępującym, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS),
- ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby),
- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective Response Rate*, ORR),
- częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Partial Response*, PR; ang. *Complete Response*, CR),
- stabilizacja choroby (ang. *Stable Disease*, SD),
- progresja choroby (ang. *Progressive Disease*, PD),
- zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej,
- zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki,
- jakość życia.

W ramach oceny bezpieczeństwa, brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań niepożądanych (w tym także poważnych),
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- konieczności zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- zgonu z powodu zastosowanego leczenia.

Oceniono, że przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

4. Przegląd medycznych baz danych

4.1. Wstęp

Punktem wyjścia dla przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej w analizowanym wskazaniu był przegląd medycznych baz danych, w wyniku którego uzyskano opracowania (badania) wtórne oraz pierwotne badania kliniczne, ocenione wstępnie pod kątem wiarygodności.

Na wszystkich etapach selekcja była dokonywana niezależnie przez dwóch analityków (J.K., N.W.). W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań klinicznych w oparciu o pełne teksty doniesień naukowych, ostateczne stanowisko uzgadniano na drodze konsensusu, przy udziale osoby trzeciej (P.K.).

4.2. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych odnaleziono 1 wiarygodne, opublikowane, randomizowane badanie kliniczne, umożliwiające dokonanie bezpośredniego porównania ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (badanie o akronimie RADIANT-3, opisane w 19 referencjach [1]-[19]).

Nie odnaleziono natomiast badań klinicznych (zarówno randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania ewerolimusu z sunitynibem, w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w medycznych bazach danych pod kątem identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora. Ostatecznie zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych przy wykorzystaniu wspólnego komparatora – placebo [20]-[28]. Badanie o numerze A6181111 dotyczyło oceny skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28]. Do analizy klinicznej włączono również wyniki opracowania (badania) wtórnego, będącego analizą przeprowadzoną na podstawie wyników badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze

A6181111 [20]-[28], porównującą pośrednio zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu [29]-[30] (opisanego również w referencji [31]).

Do dodatkowej analizy profilu bezpieczeństwa włączono informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor®, odnalezione na stronach Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) [61] oraz Streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa (ang. *European Public Assessment Report*; Europejskie Publiczne Sprawozdanie Oceniające) [62]. Ponadto, na stronach Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*), *American Cancer Society* oraz w innych bazach zidentyfikowano 5 raportów o działaniach niepożądanych dotyczących zastosowania ewerolimusu [63]-[67]. Na stronach: *Health Canada*, URPL, WHO, *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* oraz *Thompson Micromedex®* nie odnaleziono żadnych raportów o działaniach niepożądanych w zakresie stosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu. W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono także wyniki pochodzące z randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-2, dotyczącego stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (badanie o akronimie RADIANT-2, opisane w 14 referencjach [68]-[81], a także dodatkowo referencje [9], [10], w analizie wykorzystano wyniki dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa opisane w referencjach [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79], [80], [81]).

Zidentyfikowano również 10 badań o niższej wiarygodności (5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44] oraz 5 opisów przypadków [45], [46], [47], [48], [49]), które zostały włączone do niniejszej analizy. Odnaleziono również 51 opracowań (badań) wtórnych, w których autorzy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej ewerolimusu stosowanego w analizowanym wskazaniu (3 przeglądy systematyczne [88]-[90] 5 raportów HTA [82]-[86], jedna analiza zbiorcza [87] oraz 42 przeglądy niesystematyczne [91]-[132]).

Przeszukano także strony rejestrów badań klinicznych, w celu odnalezienia badań nieopublikowanych (będących w toku, z trwającą rekrutacją pacjentów; zakończonych, ale wyniki, których nie zostały jeszcze opublikowane) dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki. Na stronach uwzględnionych rejestrów badań klinicznych (lista w Aneksie niniejszego opracowania) odnaleziono łącznie 11 badań klinicznych [50]-[60]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny efektywności klinicznej ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Charakterystykę zidentyfikowanych badań klinicznych oraz metody ich przeprowadzenia przedstawiono w Aneksie niniejszego opracowania.

W Aneksie przedstawiono diagramy szczegółowo opisujące proces wyszukiwania i selekcji opracowań (badań) wtórnych oraz pierwotnych badań klinicznych (łącznie ze schematami PRISMA).

W tabeli poniżej przedstawiono poszczególne rodzaje publikacji włączonych o niniejszego opracowania.

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczącej stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rodzaj badania	Porównanie	Rodzaj porównania	Wspólny komparator	Zastosowane badania [nr ref.]
Randomizowane badania kliniczne – badania pierwotne	ewerolimus + BSC vs placebo + BSC	bezpośrednie	-	[1]-[19]
	sunitynib + BSC vs placebo + BSC	bezpośrednie	-	[20]-[28]
Opracowania (badania) wtórne	ewerolimus + BSC vs sunitynib + BSC	pośrednie	placebo	[29]-[30], [31]
Badania o niższej wiarygodności	ewerolimus (w monoterapii lub terapii skojarzonej)	-	-	Badania bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44], opisy przypadków [45], [46], [47], [48], [49]
Badania nieopublikowane (w toku)	ewerolimus (w monoterapii lub terapii skojarzonej)	-	-	[50]- [60]
Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa	ewerolimus	-	-	ChPL [61], EPAR [62], raporty o działaniach niepożądanych [63]-[67], badanie o akronimie RADIANT-2 [68]-[81]
Opracowania (badania) wtórne	ewerolimus	-	-	Przeglądy systematyczne [88]-[90], raporty HTA [82]-[86], analizy zbiorcze [87], przeglądy niesystematyczne [91]-[132]

4.3. Charakterystyka pierwotnych badań klinicznych (RCT) włączonych do analizy klinicznej

Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy znajduje się w tabeli poniżej.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 2. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie ewerolimusu lub sunitynibu z placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19], [20]-[28] oraz randomizowanego badania klinicznego wykorzystanego w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [68]-[81].

Randomizowane badania kliniczne: ewerolimus vs placebo							
Badanie (akronim/numer)	Podtyp badania*	Rok badania	Ocena <i>Jadad</i>	Ośrodki wykonujące	Sponsorzy	Rodzaj badania	Opublikowane
[1]-[19] RADIANT-3	IIA	Lipiec 2007- maj 2009	4/5	82 ośrodki kliniczne w 18 krajach na świecie	<i>Novartis Oncology</i>	<i>Superiority</i>	Tak
Randomizowane badanie kliniczne: sunitynib vs placebo							
[20]-[28] A1681111	IIA	Czerwiec 2007- kwiecień 2009	3/5	42 ośrodki w 11 krajach	<i>Pfizer</i>	<i>Superiority</i>	Tak
Radnomizowane badanie kliniczne: ewerolimus + oktreotyd vs placebo + oktreotyd (wykorzystane w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa)							
[68]-[81] RADIANT-2	IIA	Styczeń 2007- kwiecień 2010	5/5	Ośrodki kliniczne w: Australii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Izraelu, Włoszech, Niderlandach, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Turcji i Stanach Zjednoczonych	<i>Novartis Pharmaceuticals</i>	<i>Superiority</i>	Tak

* Podtyp badania zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do leczenia; na podstawie: ang. *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews.*

Szczegółowa charakterystyka analizowanych badań klinicznych wraz z charakterystyką populacji, interwencji wnioskowanej oraz kryteriami włączenia i wykluczenia chorych z badania znajduje się w Aneksie niniejszego opracowania (rozdział 14.5.).

5. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Analizę kliniczną oparto na wynikach wszystkich dostępnych źródeł informacji medycznej dotyczących stosowania leku ewerolimus w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, odnalezionych podczas przeglądu medycznych baz danych oraz otrzymanych od Zamawiającego.

Analizę kliniczną oparto na wynikach jednego, randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-3, umożliwiającego dokonanie bezpośredniego porównania ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (badanie) [1]-[19].

W wyniku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych oraz badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną), umożliwiających przeprowadzenie porównania bezpośredniego ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym przeprowadzono ponowne wyszukiwanie w medycznych bazach danych w celu identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego poprzez wspólny komparator. Ostatecznie zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące porównania efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym stosowanych w analizowanym wskazaniu (badanie o numerze A6181111) [20]-[28], potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego ewerolimusu i sunitynibu przez wspólny komparator (placebo).

Z powodu różnic pomiędzy badaniami o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28] (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.) nie było możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora), stosowanych w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Różnice pomiędzy uwzględnionymi badaniami dotyczyły głównie: odmiennych charakterystyk początkowych pacjentów włączonych do badań, liczebności pacjentów włączonych do badań, różnic w stosowaniu terapii dodatkowych, dużych różnic w okresie leczenia analizowanymi lekami, braku informacji o

okresie obserwacji w przypadku badania dotyczącego sunitynibu, różnic w częstości raportowania działań niepożądanych, odmiennej punktacji w skali Jadad. W niniejszej analizie klinicznej przedstawiono jednak wyniki opracowania (badania) wtórnego będącego analizą przeprowadzoną na podstawie wyników badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28], porównujące pośrednio zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu, na podstawie wyników pochodzących od indywidualnych pacjentów uczestniczących w powyższych badaniach [29]-[30] (opisanego również w referencji [31]).

Ponadto, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia przez Autorów niniejszego opracowania porównania bezpośredniego, jak i pośredniego zdecydowano o przeprowadzeniu porównania (zestawienia danych), rozumianego jako przedstawienie odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej (ewerolimus) oraz refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib), bez ilościowych wskaźników różnic (zgodnie z zapisem zawartym w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156]).

5.1. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym



5.1. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

W toku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne, o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej. Badanie o akronimie RADIANT-3 zostało opisane w 3.. publikacjach pełnotekstowych [1], [11], [14] 12. referencjach stanowiących abstrakty/postery [2]-[8] [12]-[13], [15]-[17], 2. prezentacjach FDA i *Novartis* [9]-[10] oraz danych z rejestrów badań klinicznych [18]-[19]. Należy zaznaczyć, że wartość dowodowa abstraktów/posterów/prezentacji czy danych pochodzących z rejestrów badań klinicznych jest z definicji niższa i nie należy ich traktować na równi z danymi uzyskanymi z publikacji pełnotekstowych.

Badanie o akronimie RADIANT-3 jest randomizowaną, podwójnie zamaskowaną próbą kliniczną III fazy, do której włączono 410 pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami nisko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których w ciągu 12. miesięcy przed randomizacją nastąpiła progresja choroby. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej ewerolimus w dawce 10 mg, podawany doustnie raz na dobę, wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (N=207) oraz do grupy kontrolnej przyjmującej placebo wraz z najlepszym leczeniem wspomagającym (N=203). Opóźnienia podania leku lub modyfikacje dawki były przeprowadzane w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych, które były potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem. Dozwolone były dwa etapy zmniejszenia dawki ewerolimusu: podawanie leku w dawce 5 mg/dobę codziennie lub co dwa dni. Pacjenci z grupy kontrolnej, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu.

Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności leczenia, 3-tygodniowej lub dłuższej przerwy w terapii lub odmowy dalszego udziału w badaniu.

Głównym punktem końcowym założonym przez autorów badania było przeżycie wolne od progresji choroby. Ocena skuteczności leczenia przeprowadzono w oparciu o kryteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Ocena skuteczności terapii przeprowadzono w populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji bezpieczeństwa zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji, u których przeprowadzono przynajmniej jedną ocenę podczas wizyty kontrolnej. Działania niepożądane definiowano według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby – główny punkt końcowy badania,
- ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby),
- wskaźnik 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji,
- przeżycie całkowite,
- wskaźnik 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego,
- obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby,
- zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki,
- zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej,
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podejrzewanych o związek i niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem, ryzyko zgonu z powodu działań niepożądanych, konieczność zmiany schematu leczenia, ryzyko przerwania leczenia).

Okres obserwacji w analizowanym badaniu wynosił 16,1-20,1 miesiąca [1]-[19].

W badaniu klinicznym [1]-[19] ewerolimus podawany był doustnie w dawce 10 mg na dobę, co jest zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie

5.1.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*; PFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby nowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Dane dla tego punktu końcowego zostały ocenione według kryteriów RECIST przez grupę badaczy oraz niezależny, centralny komitet oceniający.

Tabela 3. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym; na podstawie referencji [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19].

Analizowany parametr kliniczny	Ocena przeprowadzona przez:	Nr referencji	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=207	Grupa kontrolna placebo + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=203	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie wolne od progresji choroby	badaczy	[1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [19]	17 miesięcy%	11,0 [8,4; 13,9]	4,6 [3,1; 5,4]	0,35 [0,27; 0,45]	<0,001	-
		[18], [17]		11,04 [8,41; 13,86]	4,60 [3,06; 5,39]	0,33 [0,26; 0,43]	<0,001	-
	centralny komitet oceniający	[1], [2], [8], [9], [10], [19]		11,4 [10,8; 14,8]	5,4 [4,3; 5,6]	0,34 [0,26; 0,44]	<0,001	-

* wartości podane w referencjach [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. % okres obserwacji dla oceny przeżycia wolnego od progresji podano tylko w referencji [19].

Ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wydłużając czas jego trwania o 6,4 miesiąca po okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 17 miesięcy (p<0,001). Powyższe wyniki uzyskane przez badaczy zostały potwierdzone przez centralny komitet oceniający [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19].

Należy podkreślić, iż pacjenci z grupy przyjmującej placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu. Do 23 lutego 2011 roku (ostatnia ocena danych dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby) 172 z 203 pacjentów (84,7%) początkowo przydzielonych do grupy placebo, rozpoczęło terapię ewerolimusem w momencie progresji choroby. W tej grupie pacjentów mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wynosiła 11,43 miesiąca [7].

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacji pacjentów japońskich

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono również wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacji pacjentów japońskich.

Tabela 4. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [11], [14], [15].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=23	Grupa kontrolna placebo + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=17	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie wolne od progresji choroby	16,1 miesiąca	19,45 [8,31; nieosiągnięte]	2,83 [2,36; 8,34]	0,19 [0,08; 0,48]	<0,001	-

* wartości podane w referencjach [11], [14], [15]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wydłużając czas jego trwania o ponad 16,5 miesiąca po okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca ($p < 0,001$), w subpopulacji pacjentów japońskich [11], [14], [15].

Przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stosowania dodatkowych terapii

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono także wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych pod względem stosowania dodatkowych terapii (zarówno przed włączeniem do badania, jak również w trakcie badania).

Tabela 5. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stosowania dodatkowych terapii [5], [12], [13].

Analizowany parametr kliniczny	Subpopulacja:		Nr referencji	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC mediana (miesiące)*	Grupa kontrolna placebo + BSC mediana (miesiące)*	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^	
Przeżycie wolne od progresji choroby	stosowanie analogów somatostatyny podczas trwania badania	tak	[5]	nie podano	11,4	3,9	0,40 [0,29; 0,56]	<0,05**	-	
			[12]		bd.	0,43 [0,29; 0,64]				
		nie	[5]		10,8	4,6	0,35 [0,24; 0,50]			
			[12]		bd.	0,34 [0,25; 0,46]				
	stosowanie analogów somatostatyny podczas trwania badania oraz przed włączeniem do badania	tak	[12]		bd.	0,43 [0,28; 0,66]				
		nie				0,34 [0,25; 0,47]				
	wcześniejsza chemioterapia	tak	[13]		11,0	3,2	0,34			<0,0001
		nie			11,4	5,4	0,42			<0,001

* wartości podane w referencjach [5], [12], [13]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. bd.-brak danych.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) - wydłużając czas jego trwania, bez względu na stosowaną równocześnie lub przed włączeniem do badania terapię analogami somatostatyny ($p < 0,05$) [5], [12]. Podobne wyniki dotyczące mediany przeżycia wolnego od progresji choroby uzyskano w subpopulacji pacjentów wyodrębnionych na podstawie stosowanej wcześniej chemioterapii (istotna statystycznie przewaga ewerolimusu nad placebo) [13].

Przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stężenia markerów choroby nowotworowej

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono również wyniki dotyczące oceny przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych pod względem stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki. Oceniano stężenie takich biomarkerów jak chromogranina A i neurospecyficzna enolaza.

Tabela 6. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki [4], [6].

Analizowany parametr kliniczny	Subpopulacja:		Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC	Grupa kontrolna placebo + BSC	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
				mediana [95% CI] (miesiące)* N*	mediana [95% CI] (miesiące)* N*			
Przeżycie wolne od progresji choroby	zwiększone początkowe stężenie chromograniny A (>2xULN)	tak	nie podano	8,54 [7,69; 13,80] N=84	4,34 [2,86; 5,39] N=103	0,31 [0,21; 0,46]	<0,001	-
		nie		11,17 [8,54; 16,49] N=121	4,90 [2,99; 5,55] N=97	0,38 [0,27; 0,53]		
	zwiększone początkowe stężenie neurospecyficznej enolazy	tak		8,11 [4,24; 11,17] N=48	2,83 [2,60; 3,06] N=56	0,35 [0,21; 0,59]		
		nie		13,86 [10,81; 18,10] N=155	5,36 [3,78; 5,55] N=138	0,34 [0,25; 0,47]		

* wartości podane w referencjach [4], [6]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. ULN- ang. *Upper Limit of Normal*; górna granica normy.

Uzyskane wyniki wskazują, że ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) - wydłużając czas jego trwania, bez względu na początkowe stężenie chromograniny A jak i początkowe stężenie neurospecyficznej enolazy ($p < 0,001$) [4], [6]. Uzyskane wyniki wskazują, iż zwiększone początkowe stężenie chromograniny A i neurospecyficznej enolazy mogą stanowić czynniki prognostyczne w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [4].

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Ponadto, wykazano, że stosowanie ewerolimusu skutkuje szybkim i trwałym zmniejszeniem początkowo podniesionego stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki [4].

Przeżycie wolne od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie początkowej charakterystyki populacji biorącej udział w badaniu

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie początkowej charakterystyki populacji włączonej do badania.

Tabela 7. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie początkowej charakterystyki populacji włączonej do badania [1], [12].

Subpopulacja, w której oceniano przeżycie wolne od progresji choroby		Nr referencji	Liczebność grupy	Przeżycie wolne od progresji choroby HR [CI 95%]*	Wartość p*	NNT [CI 95%]^
Wcześniejsza chemioterapia	tak	[1]	189	0,34 [0,24; 0,49]	<0,001	-
	nie		221	0,41 [0,29; 0,58]		
Ocena stanu zdrowia wg WHO	0		279	0,39 [0,28; 0,53]		
	1 lub 2		131	0,30 [0,20; 0,47]		
Wiek	≤65 lat		299	0,39 [0,29; 0,53]		
	>65 lat		111	0,36 [0,22; 0,58]		
Płeć	mężczyźni		227	0,41 [0,30; 0,58]		
	kobiety		183	0,33 [0,23; 0,48]		
Rasa	biała		322	0,41 [0,31; 0,53]		
	azjatycka		74	0,29 [0,15; 0,56]		
Region zamieszkania	Ameryka		185	0,36 [0,25; 0,52]		
	Europa		156	0,47 [0,32; 0,69]		
	Azja		69	0,29 [0,14; 0,56]		
Wcześniejsza terapia długodziałającymi analogami somatostatyny	tak		[1], [12]	203		
	nie	207	0,36 [0,25; 0,51]			
Stopień zróżnicowania nowotworu	wysoko zróżnicowany	[1]	341	0,41 [0,31; 0,53]		
	średnio zróżnicowany		65	0,21 [0,11; 0,42]		

* wartości podane w referencjach [1], [12]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) było istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) – wydłużając czas jego trwania we wszystkich subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie początkowych cech demograficznych i klinicznych ($p < 0,001$) [1], [12]. Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują, iż istotnymi czynnikami prognostycznymi, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym były: zastosowane leczenie (ewerolimus vs placebo), ocena stanu zdrowia według WHO, początkowe stężenie neurospecyficznej enolazy i występowanie przerzutów do wątroby ($p < 0,05$) [17].

5.1.1.2. Wskaźnik 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono również wyniki dotyczące wskaźnika 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby. Dane dla tego punktu końcowego zostały ocenione przez grupę badaczy oraz niezależny, centralny komitet oceniający.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Tabela 8. Wskaźnik 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [2], [8], [19].

Analizowany parametr kliniczny		Ocena przeprowadzona przez:	Nr referencji	Grupa badana ewerolimus + BSC estymator przeżycia - % [95% CI]* N=207	Grupa kontrolna placebo + BSC estymator przeżycia - % [95% CI]* N=203	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^	
Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby	3-miesięcznego	badaczy	[19]	84,0 [78,0; 88,4]	58,5 [51,2; 65,0]	bd.	bd.	-	
		centralny komitet oceniający		87,3 [81,6; 91,3]	64,0 [56,6; 70,4]				
	6-miesięcznego	badaczy		69,5 [62,4; 75,5]	31,9 [25,4; 38,5]				
		centralny komitet oceniający		74,1 [67,1; 79,9]	39,5 [32,2; 46,7]				
	12-miesięcznego	badaczy		45,6 [37,7; 53,1]	15,4 [10,5; 21,2]				
		centralny komitet oceniający		49,3 [40,8; 57,2]	17,8 [11,8; 24,9]				
	18-miesięcznego	badaczy		[19]	34,2 [25,9; 42,7]				8,9 [4,0; 16,3]
		centralny komitet oceniający		[2], [8]	34 [26; 43]				9 [4; 16]
			[19]	38,6 [29,6; 47,5]	7,3 [1,9; 17,8]				

* wartości podane w referencjach [2], [8], [19]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy, ponieważ brak jest wystarczających danych wskazujących czy ewentualne różnice pomiędzy analizowanymi grupami są istotne statystycznie; zrezygnowano również z obliczenia wartości parametru NNT z estymatorów przeżycia podanych w publikacjach referencyjnych, ponieważ takie podejście nie pozwoli na obliczenie przedziału ufności tego parametru, a tym samym nie pozwoli na ustalenie czy uzyskany wynik jest istotny statystycznie. bd.- brak danych.

Dane przedstawione w referencjach [2], [8], [19] były niewystarczające dla obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (nie podano ilu pacjentów zostało utraconych w kolejnych okresach obserwacji). W ocenie badaczy, odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 3. miesiącach obserwacji wynosił 84,0% oraz 58,5% odpowiednio w grupie przyjmującej ewerolimus w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) i placebo w skojarzeniu z BSC, natomiast odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 18. miesiącach obserwacji wynosił w grupie badanej 34,2% i 8,9% w grupie kontrolnej.

5.1.1.3. Ryzyko wystąpienia zdarzeń dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono także dane dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń odnośnie przeżycia wolnego od progresji choroby, obejmujących: ryzyko zgonu lub progresji choroby w ocenie badaczy oraz niezależnego, centralnego komitetu oceniającego.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [9], [10], [17], [19].

Analizowany parametr kliniczny	Ocena przeprowadzona przez:	Nr referencji	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%)*	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość P**	NNT [95% CI]**
Zgon lub progresja choroby	badaczy	[1], [9], [10], [17], [19]	17 miesięcy [%]	109/207 (53)	165/203 (81)	0,65 [0,56; 0,75]	<0,05	4 [3; 6]
	centralny komitet oceniający	[1], [9], [19]		95/207 (46)	142/203 (70)	0,66 [0,55; 0,78]	<0,05	5 [4; 7]
Zgon	badaczy	[19]		14/207 (6,8)	7/203 (3,4)	1,96 [0,83; 4,65]	>0,05	-
	centralny komitet oceniający			11/207 (5,3)	10/203 (4,9)	1,08 [0,48; 2,43]	>0,05	-
Progresja	badaczy			95/207 (45,9)	158/203 (77,8)	0,59 [0,50; 0,69]	<0,05	4 [3; 5]
	centralny komitet oceniający			84/207 (40,6)	132/203 (65,0)	0,62 [0,51; 0,75]	<0,05	5 [3; 7]

* wartości podane w publikacjach [1], [9], [10], [17], [19]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. % okres obserwacji dla oceny przeżycia wolnego od progresji podano tylko w referencji [19].

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby ogółem, zmniejszając prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych zdarzeń o 35% w ocenie badaczy i 34% w ocenie centralnego komitetu oceniającego po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$); parametr NNT w ocenie badaczy wyniósł 4 lub 5 w ocenie centralnego komitetu oceniającego co oznacza, że podanie odpowiednio 4 lub 5 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC zapobiegnie wystąpieniu zgonu lub progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji [1], [9], [10], [17], [19].

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zmniejszało też istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia progresji choroby, zarówno w ocenie badaczy jak i centralnego komitetu oceniającego ($p < 0,05$); parametr NNT w ocenie badaczy wyniósł 4 lub 5 w ocenie centralnego komitetu oceniającego, co oznacza, że podanie odpowiednio 4 lub 5 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC zapobiegnie progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji [1], [9], [19].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby [19].

5.1.1.4. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*; OS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabela 10. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [7], [9], [14], [19].

Analizowany parametr kliniczny	Nr referencji	Okres obserwacji	Grupa badana ewerolimus + BSC mediana (miesiące)* N=207	Grupa kontrolna placebo + BSC mediana (miesiące)* N=203	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie całkowite	[1], [9], [19]	mediana 17 miesięcy	bd.	bd.	1,05 [0,71; 1,55]	0,59	-
	[7], [10], [14]	do 23 lutego 2011	nieosiągnięta	36,63	0,89 [0,64; 1,23]	>0,05**	-

* wartości podane w referencjach [1], [7], [9], [14], [19]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. bd.- brak danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pomiędzy grupą przyjmującą ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), a grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z BSC ($p > 0,05$) [1], [7], [9], [14], [19]. Należy podkreślić, iż pacjenci z grupy przyjmującej placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu. Do 23 lutego 2011 roku (ostatnia ocena danych dotyczących przeżycia całkowitego) 172 z 203 pacjentów (84,7%) początkowo przydzielonych do grupy placebo, rozpoczęło

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care; BSC*) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



terapię ewerolimusem w momencie progresji choroby. Oznacza to, iż czas przeżycia całkowitego w grupie placebo wynoszący 36,6 miesiąca, był w większości przypadków wynikiem przyjmowania ewerolimusu [7].

5.1.1.5. Wskaźnik 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono także wyniki dotyczące wskaźnika 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego.

Tabela 11. Wskaźnik 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [19].

Analizowany parametr kliniczny		Grupa badana ewerolimus + BSC estymator przeżycia - % [95% CI]) * N=207	Grupa kontrolna placebo + BSC estymator przeżycia - % [95% CI] * N=203	HR [95% CI] *	Wartość P*	NNT [CI 95%] ^
Wskaźnik przeżycia całkowitego	3-miesięcznego	97,1 [93,6; 98,7]	98,5 [95,5; 99,5]	bd.	bd.	-
	6-miesięcznego	93,1 [88,7; 95,9]	91,6 [86,8; 94,7]			
	12-miesięcznego	82,3 [76,0; 87,0]	82,6 [76,5; 87,3]			
	18-miesięcznego	73,1 [65,1; 79,6]	73,9 [66,1; 80,2]			
	24-miesięcznego	57,3 [43,0; 69,2]	62,8 [51,1; 72,4]			

* wartości podane w referencji [19]. ^ w publikacji referencyjnej nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy, ponieważ brak jest wystarczających danych wskazujących czy ewentualne różnice pomiędzy analizowanymi grupami są istotne statystycznie; zrezygnowano również z obliczenia wartości parametru NNT z estymatorów przeżycia podanych w publikacjach referencyjnych, ponieważ takie podejście nie pozwoli na obliczenie przedziału ufności tego parametru, a tym samym nie pozwoli na ustalenie czy uzyskany wynik jest istotny statystycznie. bd. - brak danych.

Dane przedstawione w referencji [19] były niewystarczające dla obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (nie podano ilu pacjentów zostało utraconych w kolejnych okresach obserwacji). Odsetek pacjentów, u których nie notowano zgonu po 3. miesiącach obserwacji wynosił 97,1% oraz 98,5% odpowiednio w grupie przyjmującej ewerolimus w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) i placebo w skojarzeniu z BSC, natomiast odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 24 miesiącach obserwacji wynosił w grupie badanej 57,3% i 62,8% w grupie kontrolnej.

Przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów japońskich

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono również wyniki dotyczące oceny przeżycia całkowitego w subpopulacji pacjentów japońskich.

Tabela 12. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [14].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC* N=23	Grupa kontrolna placebo + BSC* N=17	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie całkowite	16,1 miesiący	bd.	bd.	0,90 [0,20; 4,05]	0,45	-

* wartości podane w referencji [14]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^ w publikacji referencyjnej nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. bd.- brak danych.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do przeżycia całkowitego pomiędzy grupą przyjmującą ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), a grupą przyjmującą placebo w skojarzeniu z BSC, po okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca ($p>0,05$), w subpopulacji pacjentów japońskich [14].

5.1.1.6. Odpowiedź na leczenie (OR)

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] odpowiedź na leczenie (ang. *Overall Response*; OR) definiowano według kryteriów RECIST.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [9], [14], [18], [19].

Analizowany parametr kliniczny	Ocena przeprowadzona przez:	Nr referencji	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%) [*]	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%) [*]	RB/RR [95% CI] ^{**}	Wartość P ^{**}	NNT [95% CI] ^{**}
Obiektywna odpowiedź na leczenie	badaczy	[1], [9], [14], [18], [19]	17 miesięcy [%]	10/207 (4,8)	4/203 (2,0)	2,45 [0,83; 7,30]	>0,05	-
	centralny komitet oceniający	[9], [19]		6/207 (2,9)	1/203 (0,5)	5,88 [0,94; 37,06]	>0,05	-
Całkowita odpowiedź na leczenie	badaczy oraz centralny komitet oceniający	[14], [19]		0/207 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	badaczy	[1], [14], [19]		10/207 (4,8)	4/203 (2)	2,45 [0,83; 7,30]	>0,05	-
	centralny komitet oceniający	[19]		6/207 (2,9)	1/203 (0,5)	5,88 [0,94; 37,06]	>0,05	-
Stabilizacja choroby	badaczy	[1], [14], [19]		151/207 (72,9)	103/203 (50,7)	1,44 [1,23; 1,69]	<0,05	5 [4; 8]
	centralny komitet oceniający	[19]		163/207 (78,7)	120/203 (59,1)	1,33 [1,17; 1,53]	<0,05	6 [4; 10]
Progresja choroby	badaczy	[1], [14], [19]		29/207 (14,0)	85/203 (41,9)	RR=0,33 [0,23; 0,48]	<0,05	4 [3; 6]
	centralny komitet oceniający	[19]	23/207 (11,1)	72/203 (35,5)	RR=0,31 [0,20; 0,48]	<0,05	5 [4; 7]	

* wartości podane w publikacjach [1], [9], [14], [18], [19]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. % okres obserwacji dla oceny przeżycia wolnego od progresji podano tylko w referencji [19].

Ewerolimus w dawce 10 mg podawany w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby, zwiększając prawdopodobieństwo jej wystąpienia o 44% w ocenie badaczy i 33% w ocenie centralnego komitetu oceniającego po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$); parametr NNT w ocenie badaczy wyniósł 5 lub 6 w ocenie centralnego komitetu oceniającego co oznacza, że podanie odpowiednio 5 lub 6 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC spowoduje u jednego z nich wystąpienie stabilizacji choroby w analizowanym okresie obserwacji [1], [14], [19].

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zmniejszyło też istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia progresji choroby, zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnego komitetu oceniającego ($p < 0,05$); parametr NNT w ocenie badaczy wyniósł 4 a w ocenie centralnego komitetu oceniającego wyniósł 5, co oznacza, że podanie odpowiednio 4 lub 5 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC zapobiegnie progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji [1], [14], [19].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania: częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie zarówno w ocenie badaczy, jak i centralnego komitetu oceniającego ($p > 0,05$) [1], [9], [14], [18], [19]. W żadnej z analizowanych grup nie zanotowano również wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie [14], [19].

Odpowiedź na leczenie w subpopulacji pacjentów japońskich

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] przedstawiono również wyniki dotyczące oceny odpowiedzi na leczenie w subpopulacji pacjentów japońskich.

5.1.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care; BSC*) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [14].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%) *	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%) *	RB/RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Obiektywna odpowiedź na leczenie	16,1 miesiący	1/23 (4)	1/17 (6)	0,74 [0,08; 6,83]	>0,05	-
Całkowita odpowiedź na leczenie		0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie		1/23 (4)	1/17 (6)	0,74 [0,08; 6,83]	>0,05	-
Stabilizacja choroby		19/23 (83)	5/17 (29)	2,81 [1,47; 6,33]	<0,05	2 [2; 5]
Progresja choroby		2/23 (9)	11/17 (65)	RR=0,13 [0,04; 0,45]	<0,05	2 [2; 4]

* wartości podane w publikacji [14]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy.

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zmniejszyło istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia progresji choroby oraz zwiększało istotnie statystycznie prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji choroby w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca ($p < 0,05$), w subpopulacji pacjentów japońskich. Parametr NNT wyniósł 2, co oznacza, iż podanie 2 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC spowoduje u jednego z nich wystąpienie stabilizacji choroby oraz zapobiegnie progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji [14].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do prawdopodobieństwa uzyskania: częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie ($p > 0,05$). W żadnej z analizowanych grup nie zanotowano również wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie [14].

5.1.1.7. Zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oceniano również odsetek pacjentów, u których nastąpiła zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.

Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%) [*]	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%) [*]	RB/RR [95% CI] ^{**}	Wartość P ^{**}	NNT [95% CI] ^{**}
Zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej	17 miesięcy [%]	123/191 ^{**} (64,4)	39/190 ^{**} (20,6)	3,14 [2,35; 4,26]	<0,05	3 [2; 3]
Brak zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej		11/190 ^{**} (5,8)	10/189 ^{**} (5,3)	1,09 [0,49; 2,46]	>0,05	-
Zwiększenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej		43/191 ^{**} (22,5)	112/189 ^{**} (59,3)	RR=0,38 [0,28; 0,50]	<0,05	3 [3; 4]

* wartości podane w publikacji [1]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. % okres obserwacji dla oceny przeżycia wolnego od progresji podano tylko w referencji [19].

Podawanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których raportowano zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej – zwiększając prawdopodobieństwo jego wystąpienia po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie 3 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC spowoduje u jednego z nich zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej w analizowanym okresie obserwacji [1].

Zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zmniejszało też istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia zwiększenia wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 3 co oznacza, że podanie 3 chorym ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC zapobiegnie zwiększeniu wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji [1].

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do odsetka pacjentów, u których nie raportowano zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej [1].

5.1.1.8. Zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki

W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oceniano także zmianę osoczowego stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki. **Zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) prowadziło do istotnego statystycznie zmniejszenia stężenia następujących biomarkerów choroby nowotworowej trzustki: chromograniny A, neurospecyficznej enolazy, gastryny i glukagonu względem wartości początkowej, w porównaniu z zastosowaniem placebo w skojarzeniu z BSC ($p < 0,0001$) [3], [4], [5], [6].**

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie

W badaniu o akronimie RADIANT-3 stosunek przyjętej dawki leku lub placebo w porównaniu do zaplanowanej dawki wyniósł 0,86 w grupie badanej i 0,97 w grupie kontrolnej. Zmiany w schemacie leczenia (redukcje dawki leku lub czasowe zaprzestanie leczenia) były konieczne u 59% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus i u 28% chorych przyjmujących placebo [1]. Mediana ekspozycji na ewerolimus wynosiła według danych pochodzących z referencji [2], [10] 38 tygodni, z referencji [16] i [9] 37 tygodni, natomiast mediana ekspozycji na placebo 16 tygodni [2], [9], [10], [16]. Natężenie dawki leku w grupie przyjmującej ewerolimus wynosiło 8,6 mg/dzień (SD=2,0; mediana 9,8; zakres 2,4-10,0), w grupie przyjmującej placebo 9,7 mg/dzień (SD=0,8; mediana 10; zakres 5,0-10,0), podczas gdy planowane natężenie dawki w obydwu grupach wynosiło 10 mg/dzień [10].

Działania niepożądane raportowane w badaniu o akronimie RADIANT-3 oceniano w oparciu o skalę *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*. Raportowane działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem dotyczyły ryzyka ich wystąpienia z częstotliwością $\geq 3\%$ (3/4 stopnia nasilenia) [6], $\geq 5\%$ (bez względu na stopień nasilenia) [6], [19], $\geq 5\%$ (3/4 stopnia nasilenia) [9], $\geq 10\%$ [1], $\geq 30\%$ (1-4 stopnia nasilenia) [9].

Wyniki dotyczące pierwotnej oceny bezpieczeństwa pochodzą z dnia 28 lutego 2010 roku (mediana okresu obserwacji 17 miesięcy w populacji ogólnej i 16,1 miesiąca w subpopulacji pacjentów japońskich), wyniki dotyczące przedłużonej oceny bezpieczeństwa z dnia 3 czerwca 2010 roku (mediana okresu obserwacji 20,1 miesiąca) [6]. Jeżeli wyniki dotyczące tego samego punktu końcowego pochodzące z różnych referencji różniły się nieznacznie (około 1%), obliczenia przeprowadzono tylko dla wyników pochodzących z jednej referencji.

Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem^s w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Nr referencji	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%)**	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	Wartość NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	1/4	[9]	nie podano	203*/204 (99,5)	198*/203 (97,5)	1,02 [0,99; 1,06]	p>0,05	-
	3/4	[9]		126*/204 (61,8)	82*/203 (40,4)	1,53 [1,26; 1,87]	p<0,05	5 [4; 9]
		[14]	17 miesięcy	92/204 (45)	28/203 (14)	3,27 [2,27; 4,78]	p<0,05	4 [3;5]
		[14], [15] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	16/23 (70)	5/17 (29)	2,37 [1,19; 5,42]	p<0,05	3 [2; 12]
	każdego stopnia	[14], [19]	17 miesięcy	195/204 (95,6)	151/203 (74,4)	1,29 [1,19; 1,41]	p<0,05	5 [4; 7]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	23/23 (100)	13/17 (77)	1,31 [1,03; 1,86]	p<0,05	5 [3; 15]
	nie podano	[18]	nie podano	201/204 (99)	187/203 (92)	1,07 [1,03; 1,13]	p<0,05	16 [9; 40]

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy	[1], [2], [14]	17 miesięcy	131/204 (64)	34/203 (17)	3,83 [2,80; 5,33]	p<0,05	3 [2; 3]
		[10]	nie podano	139*/204 (68)	37*/203 (18)	3,74 [2,78; 5,11]	p<0,05	3 [2; 3]
		[14], [15] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	17/23 (74)	4/17 (24)	3,14 [1,46; 7,93]	p<0,05	2 [2; 6]
	1-4	[9]	nie podano	142*/204 (69,6)	40*/203 (19,7)	3,53 [2,66; 4,76]	p<0,05	3 [2; 3]
	3/4	[1], [2], [8], [9], [10], [14]	17 miesięcy	14/204 (7)	0/203 (0)	Peto OR= 7,85 [2,71; 22,78]	p<0,05	15 [9; 25]
		[6], [7]	20,1 miesięcy	10*/204 (4,9)^	0*/203 (0)^	Peto OR=7,69 [2,20; 26,95]	p<0,05	21 [12; 38]
		[6], [7]	17 miesięcy	10*/204 (4,9)^	0*/203 (0)^			
		[5], [16]	20,1 miesięcy	(4,9)#	(0)#			
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	108*/204 (52,9)	25*/203 (12,3)	4,30 [2,94; 6,37]	p<0,05	3 [3; 4]
[6], [7], [19]		17 miesięcy	108/204 (52,9)	23/203 (11,3)				
[5], [16]		20,1 miesięcy	(52,9)#	(12,3)#				
Aftowe zapalenie jamy ustnej	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	22*/204 (10,8)	7*/203 (3,4)	3,13 [1,40; 7,03]	p<0,05	14 [8; 41]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	22/204 (10,8)	7/203 (3,4)			
Wysypka	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	99/204 (49)	21/203 (10)	4,69 [3,09; 7,23]	p<0,05	3 [3; 4]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



		[2]	17 miesięcy	(53)#	(12)#			
		[10]	nie podano	106*/204 (52)	32*/203 (16)	3,30 [2,36; 4,67]	p<0,05	3 [3; 4]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	20/23 (87)	2/17 (12)	7,39 [2,48; 26,63]	p<0,05	2 [2; 3]
	1-4	[9]	nie podano	121*/204 (59,3)	38*/203 (18,7)	3,17 [2,35; 4,34]	p<0,05	3 [3; 4]
	3/4	[1], [10], [14]	17 miesięcy	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	99*/204 (48,5)	21*/203 (10,3)	4,69 [3,09; 7,23]	p<0,05	3 [3; 4]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	99/204 (48,5)	21/203 (10,3)			
		[5], [16]	20,1 miesięcy	(48,5)#	(10,3)#			
	Biegunka	każdy	[1], [2], [14]	17 miesięcy	69/204 (34)	20/203 (10)	3,43 [2,19; 5,44]	p<0,05
[10]			nie podano	96*/204 (47,0)	49*/203 (24,0)	1,95 [1,47; 2,60]	p<0,05	5 [4; 8]
[14] (subpopulacja japońska)			16,1 miesiąca	6/23 (26)	2/17 (12)	2,22 [0,60; 8,99]	p>0,05	-
1-4		[9]	nie podano	101*/204 (49,5)	20*/203 (9,9)	5,03 [3,28; 7,81]	p<0,05	3 [3; 4]
3/4		[1], [14]	17 miesięcy	7/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,58 [1,70; 33,71]	p<0,05	30 [15; 66]
		[6], [7]	20,1 miesięcy	7*/204 (3,4) ^	0*/203 (0) ^			

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



		[6], [7]	17 miesięcy	7*/204 (3,4) ^	0*/203 (0) ^				
		[9]	nie podano	11/204 (5,4)	5/203 (2,5)	2,19 [0,81; 5,95]	p>0,05		
		[10]	nie podano	10*/204 (5)	4*/203 (2)				
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-	
		nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	70*/204 (34,3)	21*/203 (10,3)	3,32 [2,14; 5,20]	p<0,05	5 [4; 7]
			[6], [7], [19]	17 miesięcy	69/204 (33,8)	20/203 (9,9)			
	[5], [16]		20,1 miesiący	(34,3)#	(10,3)#				
	Zmęczenie	każdy	[1], [2], [14]	17 miesięcy	64/204 (31)	29/203 (14)	2,20 [1,49; 3,26]	p<0,05	6 [4; 12]
			[10], [19]	nie podano	90*/204 (44,0)	55*/203 (27,0)	1,63 [1,24; 2,15]	p<0,05	6 [4; 13]
[14] (subpopulacja japońska)			16,1 miesiąca	8/23 (35)	2/17 (12)	2,96 [0,85; 11,51]	p>0,05	-	
3/4		[1], [14]	17 miesięcy	5/204 (2)	1/203 (<1)	4,98 [0,78; 31,99]	p>0,05	-	
		[10]	nie podano	6*/204 (3)	4*/203 (2)	1,49 [0,46; 4,87]	p>0,05	-	
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-	
nie podano		[6], [7]	20,1 miesiący	66*/204 (32,4)	29*/203 (14,3)	2,26 [1,54; 3,35]	p<0,05	6 [4; 11]	
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	64/204 (31,4)	29/203 (14,3)				
		[5], [16]	20,1 miesiący	(32,4)#	(14,3)#				

Infekcje ²	każdy	[1], [2], [14]	17 miesięcy	46/204 (23)	12/203 (6)	3,81 [2,12; 6,96]	p<0,05	7 [5; 10]
		[10]	nie podano	114*/204 (56)	69*/203 (34)	1,64 [1,32; 2,07]	p<0,05	5 [4; 9]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	15/23 (65)	3/17 (18)	3,70 [1,47; 10,87]	p<0,05	3 [2; 6]
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	5/204 (2)	1/203 (<1)	Peto OR=3,84 [0,77; 19,21]	p>0,05	-
		[10]	nie podano	14*/204 (7)	4*/203 (2)	3,48 [1,23; 9,94]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	2/23 (9)	0/17 (0)	Peto OR=5,96 [0,35; 102,01]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	49*/204 (24,0)	12*/203 (5,9)	4,06 [2,26; 7,38]	p<0,05	6 [4; 9]
		[6], [7]	17 miesięcy	46*/204 (22,5)	12*/203 (5,9)			
	Nudności	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	41/204 (20)	37/203 (18)	1,10 [0,74; 1,64]	p>0,05
[10], [19]			nie podano	65*/204 (32,0)	67*/203 (33,0)	0,97 [0,73; 1,28]	p>0,05	-
[14] (subpopulacja japońska)			16,1 miesiąca	5/23 (22)	1/17 (6)	3,70 [0,66; 22,99]	p>0,05	-
3/4		[1], [14]	17 miesięcy	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,97]	p<0,05	41 [18; 177]
		[10]	nie podano	4*/204 (2)	4*/203 (2)	1,00 [0,28; 3,59]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
1-4		[9]	nie podano	65*/204 (31,9)	66*/203 (32,5)	0,98 [0,74; 1,30]	p>0,05	-
nie podano		[6], [7]	20,1 miesiący	41*/204 (20,1)	37*/203 (18,2)	1,10 [0,74; 1,64]	p>0,05	-

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



		[6], [7], [19]	17 miesięcy	41/204 (20,1)	37/203 (18,2)			
		[5]	20,1 miesięcy	(20,1)#	(18,2)#			
Obrzęk obwodowy	każdy	[1]	17 miesięcy	41/204 (20)	7/203 (3)	5,83 [2,75; 12,51]	p<0,05	7 [5; 10]
		[10]	nie podano	73*/204 (36,0)	24*/203 (12,0)	3,03 [2,01; 4,61]	p<0,05	5 [4; 7]
	3/4	[1]	17 miesięcy	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
		[10]	nie podano	1*/204 (<1)	1*/203 (<1)			
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	45*/204 (22,1)	7*/203 (3,4)	6,40 [3,03; 13,67]	p<0,05	6 [4; 8]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	41/204 (20,1)	7/203 (3,4)	5,83 [2,75; 12,51]	p<0,05	7 [5; 10]
Obrzęk	1-4	[9]	nie podano	80*/204 (39,2)	24*/203 (11,8)	3,32 [2,22; 5,02]	p<0,05	4 [3; 6]
Zmniejszenie apetytu	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	40/204 (20)	14/203 (7)	2,84 [1,62; 5,04]	p<0,05	8 [6; 16]
		[10]	nie podano	59*/204 (29,0)	37*/203 (18,0)	1,59 [1,11; 2,28]	p<0,05	10 [6; 41]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	6/23 (26)	1/17 (6)	4,43 [0,81; 27,02]	p>0,05	-
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	2/203 (1)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	p>0,05	-
		[10]	nie podano	2*/204 (1)	2*/203 (1)			
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	41*/204 (20,1)	14*/203 (6,9)	2,91 [1,66; 5,16]	p<0,05	8 [6; 15]	
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	40/204 (19,6)	14/203 (6,9)				
Ból głowy	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	39/204 (19)	13/203 (6)	2,99 [1,67; 5,40]	p<0,05	8 [6; 16]	
		[10]	nie podano	61*/204 (30,0)	30*/203 (15,0)	2,02 [1,38; 3,00]	p<0,05	7 [5; 15]	
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	3/17 (18)	1,72 [0,58; 5,59]	p>0,05	-	
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-	
		[10]	nie podano	1*/204 (<1)	1*/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-	
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-	
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	40*/204 (19,6)	13*/203 (6,4)	3,06 [1,71; 5,53]	p<0,05	8 [6; 15]	
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	39/204 (19,1)	13/203 (6,4)				
	Ból głowy/migrena	1-4	[9]	nie podano	62*/204 (30,4)	30*/203 (14,8)	2,06 [1,40; 3,04]	p<0,05	7 [5; 14]
	Zaburzenie smaku	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	35/204 (17)	8/203 (4)	4,35 [2,12; 9,05]	p<0,05	8 [6; 14]
[14] (subpopulacja japońska)			16,1 miesiąca	8/23 (35)	2/17 (12)	2,96 [0,85; 11,51]	p>0,05	-	
3/4		[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-	
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-	

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	35*/204 (17,2)	8*/203 (3,9)	4,35 [2,12; 9,05]	p<0,05	8 [6; 14]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	35/204 (17,2)	8/203 (3,9)			
Anemia	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	35/204 (17)	6/203 (3)	5,80 [2,58; 13,25]	p<0,05	8 [5; 12]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	0/17 (0)	Peto OR=7,81 [1,53; 39,82]	p<0,05	4 [2; 11]
	3/4	[1], [2], [8], [14]	17 miesięcy	12/204 (6)	0/203 (0)	Peto OR=7,77 [2,47; 24,48]	p<0,05	17 [10; 30]
		[6], [7]	20,1 miesięcy	12*/204 (5,9)^	0*/203 (0)^			
		[6], [7]	17 miesięcy	12*/204 (5,9)^	0*/203 (0)^			
		[5], [16]	20,1 miesięcy	(5,9)#	(0)#			
		[9]	nie podano	26*/204 (12,7)	4*/203 (2,0)	6,47 [2,42; 17,54]	p<0,05	10 [7; 17]
		[15], [14] (subpopulacja japońska)	nie podano	2/23 (9)	0/17 (0)	Peto OR=5,96 [0,35; 102,01]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	35*/204 (17,2)	7*/203 (3,4)	4,98 [2,32; 10,78]	p<0,05	8 [6; 13]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	35/204 (17,2)	6/203 (3)			
Krwawienie z nosa	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	35/204 (17)	0/203 (0)	Peto OR=8,82 [4,42; 17,63]	p<0,05	6 [5; 8]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	10/23 (44)	0/17 (0)	Peto OR=9,59 [2,30; 40,06]	p<0,05	3 [2; 5]
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[14] (subpopulacja)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



	nie podano	japońska)						
		[6], [7]	20,1 miesięcy	36*/204 (17,6)	0*/203 (0)	Peto OR=8,88 [4,48; 17,58]	p<0,05	6 [5; 8]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	35/204 (17,2)	0/203 (0)			
Zapalenie płuc ³	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	35/204 (17)	0/203 (0)	Peto OR=8,82 [4,42; 17,63]	p<0,05	6 [5; 8]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	10/23 (44)	0/17 (0)	Peto OR=9,59 [2,30; 40,06]	p<0,05	3 [2; 5]
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,67]	p<0,05	41 [18; 177]
		[15], [14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	2/23 (9)	0/17 (0)	Peto OR=5,96 [0,35; 102,01]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	34*/204 (16,7)	0*/203 (0)	Peto OR=8,77 [4,35; 17,69]	p<0,05	6 [5; 9]
		[6], [7]	17 miesięcy	34*/204 (16,7)	0*/203 (0)			
Utrata masy ciała	każdy	[1]	17 miesięcy	32/204 (16)	9/203 (4)	3,54 [1,77; 7,15]	p<0,05	9 [6; 18]
		[10], [19]	nie podano	57*/204 (28,0)	22*/203 (11,0)	2,58 [1,66; 4,05]	p<0,05	6 [5; 11]
	3/4	[1]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[10]	nie podano	1*/204 (<1)	0*/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	34*/204 (16,7)	9*/203 (4,4)	3,76 [1,89; 7,56]	p<0,05	9 [6; 16]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	32/204 (15,7)	9/203 (4,4)			
Wymioty	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	31/204 (15)	13/203 (6)	2,37 [1,30; 4,38]	p<0,05	12 [7; 36]

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



		[10]	nie podano	57*/204 (28,0)	43*/203 (21,0)	1,32 [0,94; 1,86]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	0/17 (0)	Peto OR=7,81 [1,53; 39,82]	p<0,05	4 [2; 11]
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[10]	nie podano	1*/204 (<1)	4*/203 (2)	0,25 [0,04; 1,64]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	31*/204 (15,2)	13*/203 (6,4)	2,37 [1,30; 4,38]	p<0,05	12 [7; 36]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	31/204 (15,2)	13/203 (6,4)			
Świąd	każdy	[1]	17 miesięcy	30/204 (15)	18/203 (9)	1,66 [0,96; 2,87]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	30*/204 (14,7)	18*/203 (8,9)			
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	30/204 (14,7)	18/203 (8,9)			
	3/4	[1]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Hiperglikemia	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	27/204 (13)	9/203 (4)	2,99 [1,47; 6,12]	p<0,05	12 [7; 30]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	6/23 (26)	1/17 (6)	4,43 [0,81; 27,02]	p>0,05	-
	3/4	[1], [2], [8], [14]	17 miesięcy	11/204 (5)	4/203 (2)	2,74 [0,94; 8,04]	p>0,05	-
		[6], [7]	17 miesięcy	11*/204 (5,4)^	4*/203 (2,0)^			
		[9]	17 miesięcy	21*/204 (10,3)	8*/203 (3,9)	2,61 [1,21; 5,67]	p<0,05	16 [9; 70]
		[6], [7]	20,1 miesiący	12*/204 (5,9)^	5*/203 (2,5)^	2,39 [0,90; 6,41]	p>0,05	-
		[5], [16]	20,1 miesiący	(5,9)#	(2,5)#			

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	1/23 (4)	0/17 (0)	Peto OR=5,69 [0,11; 300,04]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	28*/204 (13,7)	10*/203 (4,9)	2,79 [1,42; 5,53]	p<0,05	12 [7; 31]
		[6], [7], [19]	17 miesiący	27/204 (13,2)	9/203 (4,4)			
Trombocytopenia	każdy	[1]	17 miesiący	27/204 (13)	1/203 (<1)	26,87 [4,71; 155,52]	p<0,05	8 [6; 12]
	3/4	[1]	17 miesiący	8/204 (4)	0/203 (0)	Peto OR=7,61 [1,88; 30,82]	p<0,05	26 [14; 51]
		[6], [7]	20,1 miesiący	8*/204 (4,0)^	0*/203 (0)^			
		[6], [7]	17 miesiący	8*/204 (3,9)^	0*/203 (0)^			
		[5], [16]	20,1 miesiący	(3,9)#	(0)#			
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	27*/204 (13,2)	1*/203 (0,5)	26,87 [4,71; 155,52]	p<0,05	8 [6; 12]
[6], [7], [19]		17 miesiący	27/204 (13,2)	1/203 (0,5)				
Leukopenia	każdy	[14]	17 miesiący	12/204 (6)	4/203 (2)	2,99 [1,04; 8,68]	p<0,05	26 [13; 680]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	6/23 (26)	2/17 (12)	2,22 [0,60; 8,99]	p>0,05	-
	3/4	[14]	17 miesiący	2/204 (1)	1/203 (<1)	1,99 [0,26; 15,13]	p>0,05	-
		[14], [15] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	2/23 (9)	0/17 (0)	Peto OR=5,96 [0,35; 102,01]	p>0,05	-
Astenia	każdy	[1]	17 miesiący	26/204 (13)	17/203 (8)	1,52 [0,86; 2,70]	p>0,05	-
	3/4	[1]	17 miesiący	2/204 (1)	2/203 (1)	1,00 [0,18; 5,60]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiący	26*/204 (12,7)	17*/203 (8,4)	1,52 [0,86; 2,70]	p>0,05	-
		[6], [7]	17 miesiący	26*/204 (12,7)	17*/203 (8,4)			
Choroby paznokci	każdy	[1], [14]	17 miesiący	24/204 (12)	2/203 (1)	11,94	p<0,05	10 [7; 16]

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	12/23 (52)	0/17 (0)	[3,19; 45,28] Peto OR=11,27 [2,92; 43,52]	p<0,05	2 [2; 4]-
		[1], [14]	17 miesięcy	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
	3/4	[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiąca	26*/204 (12,7)	2*/203 (1,0)	12,94 [3,47; 48,88]	p<0,05	9 [6; 14]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	24/204 (11,8)	2/203 (1,0)			
Kaszel	każdy	[1]	17 miesięcy	22/204 (11)	4/203 (2)	5,47 [2,02; 15,01]	p<0,05	12 [8; 23]
	3/4	[1]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)			
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesiąca	23*/204 (11,3)	3*/203 (1,5)	7,63 [2,49; 23,63]	p<0,05	11 [7; 19]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	22/204 (10,8)	3/203 (1,5)			
Gorączka	każdy	[1], [14]	17 miesięcy	22/204 (11)	0/203 (0)	Peto OR=8,20 [3,48; 19,34]	p<0,05	10 [7; 14]
		[10]	nie podano	59*/204 (29,0)	24*/203 (12,0)	2,45 [1,60; 3,78]	p<0,05	6 [5; 11]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	6/23 (26)	0/17 (0)	Peto OR=7,35 [1,30; 41,61]	p<0,05	4 [3; 20]
	3/4	[1], [14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[10]	nie podano	1*/204 (<1)	1*/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



		japońska)						
	1-4	[9]	nie podano	63*/204 (30,9)	26*/203 (12,8)	2,41 [1,61; 3,65]	p<0,05	6 [4; 10]
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	24*/204 (11,8)	0*/203 (0)	Peto OR=8,29 [3,64; 18,89]	p<0,05	9 [6; 13]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	22/204 (10,8)	0/203 (0)			
Suchość skóry	każdy	[1]	17 miesięcy	21/204 (10)	9/203 (4)	2,32 [1,11; 4,88]	p<0,05	18 [9; 122]
	3/4	[1]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	21*/204 (10,3)	9*/203 (4,4)	2,32 [1,11; 4,88]	p<0,05	18 [9; 122]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	21/204 (10,3)	9/203 (4,4)			
Neutropenia	każdy	[14]	17 miesięcy	13/204 (6)	4/203 (2)	3,23 [1,13; 9,31]	p<0,05	23 [12; 176]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	3/17 (18)	1,72 [0,58; 5,59]	p>0,05	-
	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	13*/204 (6,4)	4*/203 (2,0)	3,23 [1,13; 9,31]	p<0,05	23 [12; 176]
		[6], [7]	17 miesięcy	13*/204 (6,4)	4*/203 (2,0)			
	3/4	[14]	17 miesięcy	6/204 (3)	4/203 (2)	1,49 [0,46; 4,87]	p>0,05	-
		[14], [15] (subpopulacja japońska)	nie podano	4/23 (17)	3/17 (18)	0,99 [0,28; 3,60]	p>0,05	-
Hipercholesterolemia	nie podano	[6], [7]	20,1 miesięcy	21*/204 (10,3)	0*/203 (0)	Peto OR=8,15 [3,39; 19,60]	p<0,05	10 [7; 15]
		[6], [7], [19]	17 miesięcy	17/204 (8,3)	0/203 (0)	Peto OR=7,98 [3,02; 21,05]	p<0,05	12 [8; 19]
Hipofosfatemia	3/4	[9]	nie podano	13*/204 (6,4)	1*/203 (0,5)	12,94 [2,20; 76,91]	p<0,05	18 [10; 36]

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



	nie podano	[19]	nie podano	15/204 (7,4)	3/203 (1,5)	4,98 [1,57; 15,90]	p<0,05	18 [10; 48]
Zmęczenie/złe samopoczucie	3/4	[9]	nie podano	8*/204 (3,9)	15*/203 (7,4)	0,53 [0,23; 1,19]	p>0,05	-
	1-4	[9]	nie podano	91*/204 (44,6)	55*/203 (27,1)	1,65 [1,26; 2,17]	p<0,05	6 [4; 13]
Ból brzucha	3/4	[9]	nie podano	11*/204 (5,4)	5*/203 (2,5)	2,19 [0,81; 5,95]	p>0,05	-
		[10]	nie podano	6/204 (3,0)	12/203 (6,0)	0,50 [0,20; 1,25]	p>0,05	-
	1-4	[9]	nie podano	74*/204 (36,3)	65*/203 (31,9)	1,13 [0,87; 1,49]	p>0,05	-
	każdy	[10]	nie podano	48/204 (24,0)	49/203 (24,0)	0,97 [0,69; 1,38]	p>0,05	-
Zaburzenia płucne	każdy	[10]	nie podano	39*/204 (19)	0*/203 (0)	Peto OR=9,04 [4,67; 17,47]	p<0,05	6 [4; 7]
	3/4	[10]	nie podano	6*/204 (3)	0*/203 (0)	Peto OR=7,54 [1,51; 37,72]	p<0,05	34 [16; 96]
Zapalenie języka	każdy	[14]	17 miesięcy	7/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,58 [1,7; 33,71]	p<0,05	30 [15; 66]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	0/17 (0)	Peto OR=7,81 [1,53; 39,82]	p<0,05	4 [2; 11]
	3/4	[14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
Zapalenie warg	każdy	[14]	17 miesięcy	8/204 (4)	2/203 (1)	3,98 [0,97; 16,44]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	5/23 (22)	1/17 (6)	3,70 [0,66; 22,99]	p>0,05	-
	3/4	[14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



		japońska)						
Hiperlipidemia	każdy	[14]	17 miesięcy	9/204 (4)	2/203 (1)	4,48 [1,11; 18,25]	p<0,05	30 [14; 307]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	7/23 (30)	1/17 (6)	5,17 [0,97; 31,06]	p>0,05	-
	3/4	[14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
Nadciśnienie	każdy	[14]	17 miesięcy	10/204 (5)	4/203 (2)	2,49 [0,84; 7,41]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	6/23 (26)	1/17 (6)	4,43 [0,81; 27,02]	p>0,05	-
	3/4	[14]	17 miesięcy	1/204 (<1)	1/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	1/17 (6)	Peto OR=0,10 [0,00; 5,01]	p>0,05	-
Cukrzyca	każdy	[14]	17 miesięcy	17/204 (8)	0/203 (0)	Peto OR=7,98 [3,03; 21,05]	p<0,05	12 [8; 19]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	5/23 (22)	0/17 (0)	Peto OR=6,94 [1,07; 45,13]	p<0,05	5 [3; 84]
	3/4	[14]	17 miesięcy	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,67]	p<0,05	41 [18; 177]
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	1/23 (4)	0/17 (0)	Peto OR=5,69 [0,11; 300,04]	p>0,05	-
Zapalenie dziąseł	każdy	[14]	17 miesięcy	7/204 (3)	1/203 (<1)	6,97 [1,13; 43,22]	p<0,05	35 [16; 320]

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	5/23 (22)	0/17 (0)	Peto OR=6,94 [1,07; 45,13]	p<0,05	5 [3; 84]
	3/4	[14]	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		[14] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	0/23 (0)	0/17 (0)	-	-	-
Konieczność zmiany schematu leczenia	jakakolwiek	[9]	nie podano	125*/204 (61,3)	59*/203 (29,1)	2,11 [1,67; 2,70]	p<0,05	4 [3; 5]
	jednokrotna		nie podano	31*/204 (15,2)	29*/203 (14,3)	1,06 [0,67; 1,69]	p>0,05	-
	dwukrotna lub ponad dwukrotna		nie podano	92*/204 (45,1)	30*/203 (14,8)	3,05 [2,14; 4,40]	p<0,05	4 [3; 5]
Konieczność zmiany schematu leczenia	z powodu zapalenia jamy ustnej	[1]	17 miesięcy	20*/204 (10)	1*/203 (<1)	19,90 [3,46; 116,22]	p<0,05	11 [8; 18]
	z powodu zapalenia płuc			14*/204 (7)	0*/203 (0)	Peto OR=7,85 [2,71; 22,78]	p<0,05	15 [9; 25]
	z powodu trombocytopenii			14*/204 (7)	0*/203 (0)			
	z powodu biegunki			8*/204 (4)	0*/203 (0)	Peto OR=7,61 [1,88; 30,82]	p<0,05	26 [14; 51]
	z powodu anemii			6*/204 (3)	0*/203 (0)	Peto OR=7,54 [1,51; 37,72]	p<0,05	34 [16; 96]
Zgon z powodu działań niepożądanych	[1], [9], [10]	17 miesięcy	7/204 (3,4*)	1/203 (0,5*)	6,97 [1,13; 43,22]	p>0,05	-	
Zgon z powodu zastosowanego leczenia	[1]	17 miesięcy	1/204 (0,4*)	0/203 (0*)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-	
Zgon (z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby)	[9]	nie podano	12/204 (5,9)	5/203 (2,5)	2,39 [0,90; 6,41]	p>0,05	-	
	[10]	nie podano	12/204 (6,0)	4/203 (2)				
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	[1]	17 miesięcy	27*/204 (13)	4*/203 (2)	6,72	p<0,05	9 [6; 16]	

					[2,52; 18,17]		
	[14]	17 miesięcy	36/207 (17)	7/203 (3)	5,04 [2,36; 10,91]	p<0,05	8 [5; 12]
	[16]	20,1 miesiąca	(13,7)#	(2,0)#			
	[14], [15] (subpopulacja japońska)	16,1 miesiąca	4/23 (17)	0/17 (0)	Peto OR=6,58 [0,84; 51,80]	p>0,05	-
	[9]	nie podano	41/204 (20,1)	12/203 (5,9)	3,40 [1,87; 6,25]	p<0,05	8 [5; 13]

** wartości podane w publikacjach [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19]. * wartości obliczone przez Autorów analizy. ¹działania niepożądane obejmowały: zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie ust, owrzodzenie języka. ²wszystkie rodzaje infekcji. ³działania niepożądane obejmowały: zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, nacieki w płucach, zwłóknienie płuc. ⁴sumowano działania niepożądane stopnia 3 oraz stopnia 4. #nie było możliwe obliczenie wyników ze względu na brak podania całkowitej liczebności grupy, w której oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (N). W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR. \$ w referencjach [9], [10], [16], [18] nie zdefiniowano czy występujące działania niepożądane były podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem.

Do najczęściej występujących działań niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia ewerolimusem należały: zapalenie płuc (3,4%), gorączka (1,5%) oraz zmęczenie, niewydolność oddechowa, choroba śródmiąższowa płuc i zapalenie płuc (1,0% każde). Do najczęściej występujących działań niepożądanych prowadzących do opóźnienia lub zmniejszenia dawki ewerolimusu należały: zapalenie jamy ustnej (10,3%), trombocytopenia (7,8%), i zapalenie płuc (6,9%) [6]. Przyczyny zgonu z powodu działań niepożądanych u 7 pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus były następujące: ostra niewydolność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie akcji serca, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, sepsa oraz zgon z nieustalonych przyczyn. W grupie przyjmującej placebo przyczyną zgonu z powodu działań niepożądanych u jednego pacjenta był zator płuczny [9], [10], [19].

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



W populacji pacjentów chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki przeprowadzono szeroką ocenę profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii ewerolimusem, która wykazała, iż **następujące działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem (niezależnie od okresu obserwacji) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus w dawce 10 mg podawany w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC:**

- w populacji ogólnej:
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w stopniu 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nieokreślonym: wysypka, gorączka;
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w stopniu nasilenia 3/4 dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), trombocytopenia;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nieokreślonym: zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, wymioty (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), choroby paznokci, kaszel, suchość skóry;
 - każdego stopnia, w stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zaburzenia płucne, cukrzyca;
 - w stopniu nasilenia 1-4: obrzęk, ból głowy/migrena, zmęczenie/złe samopoczucie;
 - w stopniu nasilenia 3/4: nudności (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy);
 - w stopniu nieokreślonym: aftowe zapalenie jamy ustnej, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia;
 - w każdym stopniu nasilenia: leukopenia, neutropenia, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;
 - zastosowanie ewerolimusu zwiększało również istotnie statystycznie ryzyko: jakiegokolwiek oraz dwukrotnej lub ponad dwukrotnej konieczności zmiany schematu leczenia, konieczności zmiany schematu leczenia z powodu zapalenia jamy ustnej, z powodu zapalenia płuc, z powodu biegunki, z powodu anemii oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($p < 0,05$) [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19];
- w subpopulacji pacjentów japońskich:
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem;

- w każdym stopniu nasilenia: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, infekcje, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, wymioty, choroby paznokci, gorączka, zapalenie języka, cukrzyca, zapalenie dziąseł ($p < 0,05$) [14], [15].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosi 17 miesięcy, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie ewerolimusu w dawce **10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 15 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 30 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 41 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 17 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosa bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 41 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób paznokci bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia suchości skóry bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipercholesterolemii w nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem konieczności zmiany schematu leczenia z powodu zapalenia jamy ustnej u jednego chorego;
- 15 pacjentów wiąże się z ryzykiem konieczności zmiany schematu leczenia z powodu zapalenia płuc u jednego chorego;
- 26 pacjentów wiąże się z ryzykiem konieczności zmiany schematu leczenia z powodu biegunki u jednego chorego;
- 34 pacjentów wiąże się z ryzykiem konieczności zmiany schematu leczenia z powodu anemii u jednego chorego;

- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u jednego chorego.

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosi 20,1 miesiąca, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 21 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 14 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia aftowego zapalenia błony śluzowej jamy ustnej o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu głowy o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawień z nosa o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia utraty masy ciała o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób paznokci o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia suchości skóry o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 23 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipercholesterolemii o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego.

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany w związku z czym obliczone parametry NNH należy interpretować z dużą ostrożnością), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych o nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;

- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu głowy/migreny w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipofosfatemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipofosfatemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia/złego samopoczucia w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń płucnych bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 34 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń płucnych w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z jakąkolwiek koniecznością zmiany schematu leczenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z dwukrotną lub ponad dwukrotną koniecznością zmiany schematu leczenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z koniecznością przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u jednego chorego.

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosi 16,1 miesiąca, w supopulacji japońskich pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 2 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 2 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosa każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 2 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia chorób paznokci każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;

- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia języka każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia cukrzycy każdego stopnia nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia dziąseł każdego stopnia nasilenia u jednego chorego [14], [15].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), względem placebo w skojarzeniu z BSC w odniesieniu do następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem:

- w populacji ogólnej:
 - w każdym stopniu nasilenia, w stopniu nasilenia 1-4 oraz 3/4: ból brzucha;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: wymioty (w każdym stopniu nasilenia nie podano dla jakiego okresu obserwacji), zapalenie warg, nadciśnienie;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4 i w stopniu nieokreślonym: astenia;
 - w każdym stopniu nasilenia: świąd;
 - w stopniu nasilenia 1-4: działania niepożądane ogółem;
 - w stopniu nasilenia 3/4: wysypka, biegunka (nie podano dla jakiego okresu obserwacji); zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, utrata masy ciała, hiperglikemia (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 oraz 20,1 miesięcy), leukopenia, choroby paznokci, gorączka, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;
 - w stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz stopniu nieokreślonym: nudności (w stopniu nasilenia 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu względem placebo w odniesieniu do: konieczności jednokrotnej zmiany schematu leczenia, zgonu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu zastosowanego leczenia, zgonu (z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby) ($p > 0,05$) [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [19];
- w subpopulacji pacjentów japońskich:
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, hiperglikemia, leukopenia, neutropenia, zapalenie warg, hiperlipidemia, nadciśnienie;

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



- w stopniu nasilenia 3/4: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, infekcje, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, wymioty, choroby paznokci, gorączka, zapalenie języka, cukrzyca, zapalenie dziąseł;
- nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu względem placebo w odniesieniu do: przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($p < 0,05$) [14], [15].

Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 15%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [19]^@.

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%)*	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%)*	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	Wartość NNH [95% CI]**
Działania niepożądane ogółem	każdy	nie podano	202/204 (99,0)	198/203 (97,5)	1,02 [0,99; 1,05]	>0,05	-
	3/4		122/204 (59,8)	79/203 (38,9)	1,54 [1,26; 1,90]	<0,05	5 [4; 9]
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy		110/204 (53,9)	25/203 (12,3)	4,38 [3,00; 6,48]	<0,05	3 [3; 4]
	3/4		10/204 (4,9)	0/203 (0)	Peto OR=7,69 [2,20; 26,95]	<0,05	21 [12; 38]
Wysypka	każdy		107/204 (52,5)	32/203 (15,8)	3,33 [2,38; 4,71]	<0,05	3 [3; 4]
	3/4		1/204 (0,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Biegunka	każdy		95/204 (46,6)	48/203 (23,6)	1,97 [1,48; 2,64]	<0,05	5 [4; 8]
	3/4		11/204 (5,4)	5/203 (2,5)	2,19 [0,81; 5,95]	>0,05	-
Zmęczenie	każdy		89/204 (43,6)	54/203 (26,6)	1,64 [1,25; 2,17]	<0,05	6 [4; 13]
	3/4		6/204 (3)	5/203 (2,5)	1,19 [0,39; 3,64]	>0,05	-
Nudności	każdy		65/204 (31,9)	66/203 (32,5)	0,98 [0,74; 1,30]	>0,05	-
	3/4		5/204 (2,5)	4/203 (2,0)	1,24 [0,37; 4,23]	>0,05	-
Obrzęk obwodowy	każdy		73/204 (35,8)	24/203 (11,8)	3,03 [2,01; 4,61]	<0,05	5 [4; 7]
	3/4		2/204 (1,0)	2/203 (1,0)	1,00 [0,18; 5,60]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	każdy		59/204 (28,9)	36/203 (17,7)	1,63 [1,14; 2,35]	<0,05	9 [6; 34]
	3/4		3/204 (1,5)	3/203 (1,5)	1,00 [0,23; 4,27]	>0,05	-
Ból głowy	każdy		61/204 (29,9)	30/203 (14,8)	2,02 [1,38; 3,00]	<0,05	7 [5; 15]
	3/4		1/204 (0,5)	2/203 (1,0)	0,50 [0,07; 3,77]	>0,05	-
Zaburzenie smaku	każdy		38/204 (18,6)	10/203 (4,9)	3,78 [1,97; 7,33]	<0,05	8 [5; 13]
	3/4		0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Anemia	każdy	45/204 (22,1)	18/203 (8,9)	2,49 [1,51; 4,14]	<0,05	8 [5; 16]
	3/4	17/204 (8,4)	4/203 (2,0)	4,23 [1,53; 11,84]	<0,05	16 [9; 45]
Krwawienie z nosa	każdy	43/204 (21,1)	3/203 (1,5)	14,26 [4,81; 42,96]	<0,05	6 [4; 8]
	3/4	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Utrata masy ciała	każdy	57/204 (27,9)	23/203 (11,3)	2,47 [1,60; 3,85]	<0,05	7 [5; 12]
	3/4	1/204 (0,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Wymioty	każdy	58/204 (28,4)	42/203 (20,7)	1,37 [0,98; 1,94]	>0,05	-
	3/4	2/204 (1,0)	5/203 (2,5)	0,40 [0,09; 1,76]	>0,05	-
Świąd	każdy	39/204 (19,1)	26/203 (12,8)	1,49 [0,95; 2,35]	>0,05	-
	3/4	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Hiperglikemia	każdy	39/204 (19,1)	20/203 (9,9)	1,94 [1,18; 3,20]	<0,05	11 [7; 41]
	3/4	16/204 (7,9)	7/203 (3,5)	2,27 [0,98; 5,29]	>0,05	-
Astenia	każdy	36/204 (17,6)	40/203 (19,7)	0,90 [0,60; 1,34]	>0,05	-
	3/4	6/204 (2,9)	7/203 (3,4)	0,85 [0,31; 2,38]	>0,05	-
Kaszel	każdy	44/204 (21,6)	22/203 (10,8)	1,99 [1,25; 3,19]	<0,05	10 [6; 28]
	3/4	1/204 (0,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Gorączka	każdy	60/204 (29,4)	25/203 (12,3)	2,39 [1,57; 3,65]	<0,05	6 [5; 11]
	3/4	2/204 (1)	1/203 (0,5)	1,99 [0,26; 15,13]	>0,05	-
Ból brzucha	każdy	48/204 (23,5)	49/203 (24,1)	0,97 [0,69; 1,38]	>0,05	-
	3/4	6/204 (2,9)	12/203 (5,9)	0,50 [0,20; 1,25]	>0,05	-
Duszności	każdy	34/204 (16,7)	15/203 (7,4)	2,26 [1,28; 3,99]	<0,05	11 [7; 33]
	3/4	5/204 (2,5)	1/203 (0,5)	4,98 [0,78; 31,99]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	każdy	32/204 (15,7)	15/203 (7,4)	2,12 [1,20; 3,78]	<0,05	13 [7; 47]
	3/4	2/204 (1,0)	2/203 (1,0)	1,00 [0,18; 5,60]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	każdy	31/204 (15,2)	14/203 (6,9)	2,20 [1,22; 4,00]	<0,05	13 [7; 45]
	3/4	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-

*wartości podane w publikacji [19]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^sumowano działania niepożądane stopnia 3 oraz stopnia 4. @ w referencji [18] wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych różniły się nieznacznie od wyników podanych w referencji [19], w tabeli odwołano się do wyników zaprezentowanych w referencji [19]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Wykazano, że **następujące działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC:**

- w każdym stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszności, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli;
- w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem;
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anemia ($p < 0,05$) [19].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany w związku z czym obliczone parametry NNH należy interpretować z dużą ostrożnością), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek działań niepożądanych w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 21 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu głowy bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosa bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu górnej części brzucha bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia nosogardzieli bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego.

W odniesieniu do stosowania ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), względem placebo w skojarzeniu z BSC nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, w odniesieniu do następujących działań niepożądanych niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem:

- w każdym stopniu nasilenia: działania niepożądane ogółem;
- w każdym stopniu nasilenia oraz w 3/4 stopniu nasilenia: nudności, wymioty, świąd, astenia, ból brzucha;
- w 3/4 stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszność, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli ($p > 0,05$) [19].

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 1,5%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [18], [19]^.

Analizowany parametr	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + BSC n/N (%)*	Grupa kontrolna placebo + BSC n/N (%)*	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	Wartość NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	nie podano	82/204 (40,2)	50/203 (24,6)	1,63 [1,22; 2,19]	p<0,05	7 [5; 16]
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe		27/204 (13,2)	20/203 (9,9)	1,34 [0,79; 2,30]	p>0,05	-
Ból brzucha		6/204 (2,9)	5/203 (2,5)	1,19 [0,39; 3,64]	p>0,05	-
Biegunka		5/204 (2,5)	2/203 (1,0)	2,49 [0,56; 11,03]	p>0,05	-
Wodobrzusze		3/204 (1,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,43 [0,77; 71,79]	p>0,05	-
Nudności		3/204 (1,5)	4/203 (2,0)	0,75 [0,19; 2,95]	p>0,05	-
Wymioty		2/204 (1,0)	4/203 (2,0)	0,50 [0,11; 2,30]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem oddechowym		23/204 (11,3)	4/203 (2,0)	5,72 [2,12; 15,64]	p<0,05	11 [7; 21]
Zapalenie płuc		7/204 (3,4)	0/203 (0)	Peto OR=7,58 [1,70; 33,71]	p<0,05	29 [15; 64]
Duszności		6/204 (2,9)	2/203 (1,0)	2,99 [0,70; 12,84]	p>0,05	-
Zator płucny		5/204 (2,5)	1/203 (0,5)	4,98 [0,78; 31,99]	p>0,05	-
Choroba śródmiąższowa płuc		3/204 (1,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,43 [0,77; 71,79]	p>0,05	-
Infekcje i zarażenia pasożytami		21/204 (10,3)	8/203 (3,9)	2,61 [1,21; 5,67]	p<0,05	16 [9; 67]
Infekcje		3/204 (1,5)	0/203 (0)	Peto OR=7,43 [0,77; 71,79]	p>0,05	-

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Zapalenie płuc	3/204 (1,5)	2/203 (1,0)	1,49 [0,30; 7,41]	p>0,05	-
Działania niepożądane ogólne i działania w miejscu podania	17/204 (8,3)	8/203 (3,9)	2,11 [0,96; 4,70]	p>0,05	-
Gorączka	8/204 (3,9)	3/203 (1,5)	2,65 [0,78; 9,13]	p>0,05	-
Astenia	5/204 (2,5)	2/203 (1,0)	2,49 [0,56; 11,03]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania	15/204 (7,4)	9/203 (4,4)	1,66 [0,76; 3,64]	p>0,05	-
Odwodnienie	4/204 (2,0)	2/203 (1,0)	1,99 [0,43; 9,22]	p>0,05	-
Hiperkalcemia	2/204 (1,0)	3/203 (1,5)	0,66 [0,13; 3,29]	p>0,05	-
Działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych	11/204 (5,4)	5/203 (2,5)	2,19 [0,81; 5,95]	p>0,05	-
Uszkodzenie nerek	3/204 (1,5)	1/203 (0,5)	2,99 [0,43; 20,75]	p>0,05	-
Ostre uszkodzenie nerek	2/204 (1,0)	3/203 (1,5)	0,66 [0,13; 3,29]	p>0,05	-
Działania niepożądane sercowe	10/204 (4,9)	2/203 (1,0)	4,98 [1,25; 20,05]	p<0,05	26 [13; 129]
Działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym	9/204 (4,4)	3/203 (1,5)	2,99 [0,89; 10,10]	p>0,05	-
Anemia	7/204 (3,4)	3/203 (1,5)	2,32 [0,66; 8,16]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi	9/204 (4,4)	2/203 (1,0)	4,48 [1,11; 18,25]	p>0,05	-
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych	5/204 (2,5)	2/203 (1,0)	2,49 [0,56; 11,03]	p>0,05	-
Zaburzenia psychiczne	5/204 (2,5)	3/203 (1,5)	1,66 [0,44; 6,22]	p>0,05	-

Stany splątania		3/204 (1,5)	3/203 (1,5)	1,00 [0,23; 4,27]	p>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem nerwowym		4/204 (2,0)	5/203 (2,5)	0,80 [0,23; 2,70]	p>0,05	-
Urazy, zatrucia i stany w miejscu podania		3/204 (1,5)	2/203 (1,0)	1,49 [0,30; 7,41]	p>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej		1/204 (0,5)	5/203 (2,5)	0,20 [0,03; 1,27]	p>0,05	-

*wartości podane w publikacji [19]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Wykazano, że **następujące ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC**: działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z układem oddechowym, zapalenie płuc, infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane sercowe ($p<0,05$) [18], [19].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany w związku z czym obliczone parametry NNH należy interpretować z dużą ostrożnością), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z układem oddechowym u jednego chorego;
- 29 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkiego zapalenia płuc u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich infekcji i zarażeń pasożytami u jednego chorego;
- 26 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia ciężkich sercowych działań niepożądanych u jednego chorego.

5.1.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), względem placebo w skojarzeniu z BSC w odniesieniu do następujących ciężkich działań niepożądanych niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem: działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ból brzucha, biegunka, wrzody, nudności, wymioty, duszności, zator płucny, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, infekcje, zapalenie płuc, działania niepożądane ogólne i działania w miejscu podania, gorączka, astenia, działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, odwodnienie, hiperkalcemia, działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych, uszkodzenie nerek, ostre uszkodzenie nerek, działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym, anemia, działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi, zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, zaburzenia psychiczne, stany splątania, działania niepożądane związane z układem nerwowym, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ($p>0,05$) [18], [19].

5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Analizę porównującą efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym przeprowadzono w oparciu o 1 randomizowane badanie kliniczne [1]-[19]. Zastosowana dawka i sposób podania (doustnie) ewerolimusu są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w skojarzeniu z BSC, w zakresie takich punktów końcowych jak:**

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w populacji ogólnej – wydłużenie czasu jego trwania o 6,4 miesiąca po okresie obserwacji dla którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,001$) [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19],
- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** w subpopulacjach:
 - **pacjentów japońskich** - wydłużenie czasu jego trwania o ponad 16,5 miesiąca ($p < 0,001$) [11], [14], [15],
 - **pacjentów bez względu na stosowanie analogów somatostatyny przed włączeniem do badania lub w trakcie trwania badania** ($p < 0,05$) [5], [12],
 - **pacjentów ze zwiększonym i prawidłowym początkowym stężeniem chromograniny A jak i neurospecyficznej enolazy** ($p < 0,001$) [4], [6],
 - **pacjentów bez względu na początkową charakterystykę populacji włączonej do badania** ($p < 0,001$) [1], [12],
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem)**, zmniejszając prawdopodobieństwo wystąpienia powyższych

zdarzeń o 35% w ocenie badaczy i 34% w ocenie centralnego komitetu oceniającego po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$) [1], [9], [10], [17], [19],

- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (progresja choroby)**, zarówno w ocenie badaczy jak i centralnego komitetu oceniającego ($p < 0,05$) w okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy [19],
- **zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby**, zwiększając prawdopodobieństwo jej wystąpienia o 44% w ocenie badaczy i 33% w ocenie centralnego komitetu oceniającego po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$) [1], [9], [14], [19],
- **zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby w subpopulacji pacjentów japońskich**, po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca ($p < 0,05$) [14],
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby**, zarówno w ocenie badaczy jak i centralnego komitetu oceniającego ($p < 0,05$) po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy [1], [9], [14], [19],
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby, w subpopulacji pacjentów japońskich**, po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca [14],
- **zwiększenia odsetka pacjentów, u których raportowano zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$) [1],
- **zmniejszenia odsetka pacjentów, u których raportowano zwiększenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy ($p < 0,05$) [1],
- **zmniejszenia stężenia następujących biomarkerów choroby nowotworowej trzustki: chromograniny A, neurospecyficznej enolazy, gastryny i glukagonu względem wartości początkowej** ($p < 0,0001$) [3], [4], [5], [6].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały brak statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z BSC, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **ryzyko wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy [19],
- **przeżycie całkowite** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy [1], [9], [19] oraz w okresie obserwacji do 23 lutego 2011 roku [7], [10], [14],

- **przeżycie całkowite w subpopulacji pacjentów japońskich** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca [14],
- **prawdopodobieństwo uzyskania częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy (populacja ogólna) [1], [9], [18], [19] oraz po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 16,1 miesiąca (populacja japońska) [14],
- **odsetek pacjentów, u których nie raportowano zmiany wielkość i guza w porównaniu do wartości początkowej** po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy [1].

Profil bezpieczeństwa

Stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne ($p < 0,05$) od podania placebo w skojarzeniu z BSC, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem:**
 - w populacji ogólnej:
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w stopniu 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nieokreślonym: wysypka, gorączka;
 - w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w stopniu nasilenia 3/4 dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), trombocytopenia;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nieokreślonym: zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, wymioty (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy), choroby paznokci, kaszel, suchość skóry;
 - każdego stopnia w stopniu nasilenia 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zaburzenia płucne, cukrzyca;
 - w stopniu nasilenia 1-4: obrzęk, ból głowy/migrena, zmęczenie/złe samopoczucie;
 - w stopniu nasilenia 3/4: nudności (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 miesięcy);
 - w stopniu nieokreślonym: aftowe zapalenie jamy ustnej, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia;
 - w każdym stopniu nasilenia: leukopenia, neutropenia, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;

5.1.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo podawanego w skojarzeniu z BSC, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym



- zastosowanie ewerolimusu zwiększało również istotnie statystycznie ryzyko: jakiegokolwiek oraz dwukrotnej lub ponad dwukrotnej konieczności zmiany schematu leczenia, konieczności zmiany schematu leczenia z powodu zapalenia jamy ustnej, z powodu zapalenia płuc, z powodu biegunki, z powodu anemii oraz przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($p < 0,05$) [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19];
- w subpopulacji pacjentów japońskich:
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, infekcje, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, wymioty, choroby paznokci, gorączka, zapalenie języka, cukrzyca, zapalenie dziąseł ($p < 0,05$) [14], [15];
- **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszności, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli;
 - w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, anemia ($p < 0,05$) [19];
- **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - działania niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z układem oddechowym, zapalenie płuc, infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane sercowe ($p < 0,05$) [18], [19].

Przeprowadzone analizy wykazały brak statystycznie istotnych różnic ($p > 0,05$) pomiędzy **stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z BSC**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem:**
 - w populacji ogólnej:
 - w każdym stopniu nasilenia, w stopniu nasilenia 1-4 oraz 3/4: ból brzucha;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: wymioty (w każdym stopniu nasilenia nie podano dla jakiego okresu obserwacji), zapalenie warg, nadciśnienie;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4 i w stopniu nieokreślonym: astenia;
 - w każdym stopniu nasilenia: świąd;
 - w stopniu nasilenia 1-4: działania niepożądane ogółem;
 - w stopniu nasilenia 3/4: wysypka, biegunka (nie podano dla jakiego okresu obserwacji); zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, utrata masy ciała, hiperglikemia (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 17 oraz 20,1 miesięcy),

- leukopenia, choroby paznokci, gorączka, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie języka, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł;
- w stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz stopniu nieokreślonym: nudności (w stopniu nasilenia 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
 - nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu względem placebo w odniesieniu do: konieczności jednokrotnej zmiany schematu leczenia, zgonu z powodu działań niepożądanych, zgonu z powodu zastosowanego leczenia, zgonu (z powodu wystąpienia działań niepożądanych lub progresji choroby) [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [19];
 - w subpopulacji pacjentów japońskich:
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, hiperglikemia, leukopenia, neutropenia, zapalenie warg, hiperlipidemia, nadciśnienie;
 - w stopniu nasilenia 3/4: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, infekcje, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, wymioty, choroby paznokci, gorączka, zapalenie języka, cukrzyca, zapalenie dziąseł;
 - nie obserwowano również istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu względem placebo w odniesieniu do: przerwania leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych ($p < 0,05$) [14], [15].
 - **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia: działania niepożądane ogółem;
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w 3/4 stopniu nasilenia: nudności, wymioty, świąd, astenia, ból brzucha;
 - w 3/4 stopniu nasilenia: wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszność, ból górnej części brzucha, zapalenie nosogardzieli [19];
 - **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, ból brzucha, biegunka, wrzody, nudności, wymioty, duszności, zator płucny, choroba tkanki śródmiąższowej płuc, infekcje, zapalenie płuc, działania niepożądane ogólne i działania w miejscu podania, gorączka, astenia, działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, odwodnienie, hiperkalcemia, działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych, uszkodzenie nerek, ostre uszkodzenie nerek, działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym, anemia, działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi, zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, zaburzenia psychiczne, stany splątania, działania niepożądane związane z układem nerwowym, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej [18], [19].

5.2. Analiza kliniczna stosowania ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

W toku przeprowadzonego przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano badań klinicznych (randomizowanych, jak i badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących zastosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

W związku z powyższym zdecydowano o ponownym przeszukaniu medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego analizowanych opcji terapeutycznych. Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, stanowiące podstawę niniejszej analizy klinicznej (patrz rozdz. 5.1.). Ponadto, odnaleziono również 1 randomizowane badanie kliniczne o numerze A6181111 [20]-[28] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego, z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora.

Z powodu różnic pomiędzy badaniami o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28] (szczegóły patrz Aneks rozdz. 14.4.) nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem (z wykorzystaniem placebo jako wspólnego komparatora), stosowanych w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Różnice pomiędzy powyższymi badaniami dotyczyły:

- różnice w liczebności włączonych pacjentów,
- duże różnice w charakterystyce początkowej pacjentów włączonych do badań (dotyczące rodzaju nowotworu i stanu sprawności pacjenta w skali ECOG),

- różnice w stosowaniu terapii dodatkowych (w badaniu o akronimie RADIANT-3 pacjenci otrzymywali analogi somatostatyny – około 40% pacjentów, z kolei w badaniu o numerze A6181111 tylko 28% pacjentów; w obu badaniach nie podano dokładnie jakie analogi somatostatyny podawano),
- duże różnice w okresie leczenia,
- brak podania informacji o okresie obserwacji w badaniu o numerze A6181111,
- różnice w częstości raportowania działań niepożądanych (w badaniu o akronimie RADIANT-3 - działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów, a w badaniu o numerze A6181111 działania niepożądane występujące u powyżej 15% pacjentów),
- różnice w ocenie *Jadad* włączonych badań.

Pomimo braku możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu przez Autorów niniejszego opracowania, w niniejszej analizie klinicznej przedstawiono wyniki opracowania (badania) wtórnego będącego analizą przeprowadzoną na podstawie wyników badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28]. W uwzględnionym opracowaniu (badaniu) wtórnym wykorzystano indywidualne dane pacjentów pochodzące z badań o akronimie RADIANT-3 (zebrane do dnia 4 kwietnia 2010 roku) i numerze A6181111 (zebrane do dnia 1 czerwca 2010 roku). Porównanie pośrednie przeprowadzono metodą dopasowania danych (ang. *Matching-Adjusted Indirect Comparison*). W pierwszej kolejności, w celu zminimalizowania różnic w początkowej charakterystyce pacjentów, chorych uczestniczących w badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] ponownie oceniano w odniesieniu do kryteriów dotyczących włączenia/wykluczenia pacjentów, założonych w badaniu o numerze A6181111 [20]-[28]. W celu jak najlepszego dopasowania charakterystyk początkowych pacjentów biorących udział w obu badaniach, konieczne było usunięcie niektórych danych pacjentów. W analizie nie uwzględniono pacjentów, których kryteria włączenia nie pokrywały się pomiędzy badaniami RADIANT-3 [1]-[19] i A6181111 [20]-[28]. Dopasowanie danych zostało oparte na modelu regresji logistycznej. W celu wykrycia tzw. *residual bias* pomiędzy grupami przeprowadzono porównanie pomiędzy ramionami otrzymującymi placebo w obu analizowanych badaniach. Badanie wtórne zostało opisane w postaci doniesienia konferencyjnego [29], prezentacji dostarczonej przez Zamawiającego [30] oraz dodatkowo jego wyniki zostały też przedstawione w raporcie AWMSG (ang. *All Wales Medicines Strategy Group*) [31].

Ponadto, w związku z brakiem możliwości przeprowadzenia przez Autorów niniejszej analizy porównania bezpośredniego (brak badań klinicznych), jak i pośredniego (brak wystarczająco homogenicznych badań klinicznych) technologii wnioskowanej (ewerolimus) i refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym zdecydowano o przeprowadzeniu porównania (przedstawienia odrębnych badań klinicznych odnoszących się do

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)



technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej): ewerolimusu z placebo (porównanie bezpośrednie; omówione w rozdz. 5.1. niniejszej analizy) oraz sunitynibu z placebo (porównanie bezpośrednie; omówione w rozdz. 5.2.4-5.3.6 niniejszej analizy) w analizowanym wskazaniu. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [156].

5.2.1. Analiza skuteczności klinicznej ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)

Przeprowadzone w badaniu wtórnym porównanie pośrednie ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu oparte zostało na wynikach pochodzących od indywidualnych pacjentów uczestniczących w badaniach o akronimie RADIANT-3 i numerze A6181111, ze względu na brak dostępu do takich danych Autorzy niniejszej analizy nie mieli możliwości porównania pośredniego obu analizowanych opcji terapeutycznych.

5.2.1.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W analizie dotyczącej pośredniego porównanie wyników badań: o akronimie RADIANT-3 i numerze A6181111 oceniano przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*; PFS), uwzględniając początkowe różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badania.

Tabela 19. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [29], [30].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana ewerolimus + BSC mediana [95% CI] (miesiące)*	Grupa kontrolna sunitynib + BSC mediana [95% CI] (miesiące)*	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie wolne od progresji choroby (po dopasowaniu danych)	bd.	bd.	0,84 [0,46; 1,53]	0,58	-
Przeżycie wolne od progresji choroby (przed dopasowaniem danych)	bd.	bd.	0,90 [0,53; 1,53]	0,70	-

* wartości podane w referencjach [29], [30]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. bd. - brak danych.

Ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazał się równie skuteczny jak sunitynib w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ($p > 0,05$) [29], [30].

5.2.1.2. Przeżycie całkowite (OS)

W analizie dotyczącej pośredniego porównanie wyników badań: o akronimie RADIANT-3 i numerze A6181111 oceniano przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*; OS), uwzględniając początkowe różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badania.

Tabela 20. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej everolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [29], [30].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana everolimus + BSC mediana [95% CI] (miesiące)*	Grupa kontrolna sunitynib + BSC mediana [95% CI] (miesiące)*	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%] ^
Przeżycie całkowite (po dopasowaniu danych)	bd.	bd.	0,81 [0,49; 1,31]	0,38	-
Przeżycie całkowite (przed dopasowaniem danych)	bd.	bd.	0,69 [0,46; 1,05]	0,087	-

* wartości podane w referencjach [29], [30]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy. bd. - brak danych.

Zastosowanie everolimusu podawanego w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) okazało się równie skuteczne jak podanie sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC), w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) ($p > 0,05$) [29], [30].

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania everolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)

W analizie dotyczącej pośredniego porównanie wyników badań: o akronimie RADIANT-3 i numerze A6181111 oceniano profil bezpieczeństwa zastosowanych terapii uwzględniając początkowe różnice w charakterystyce pacjentów włączonych do badania. W tabeli poniżej ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych raportowanych w badaniu o akronimie RADIANT-3 została

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)



przeliczona przez Autorów publikacji referencyjnych [30], [31] z uwzględnieniem różnic w początkowej charakterystyce pacjentów.

Tabela 21. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem ewerolimusu w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [30], [31].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana ewerolimus + BSC (%) [*]	Wspólny komparator - placebo + BSC (%) [*]		Grupa kontrolna sunitynib + BSC (%) [*]	NNT/NNH [95% CI] [^]
Obrzęk obwodowy	[30]	34,2	13,3	14,6	12,0	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=4,24; p=0,011				
Obrzęk obwodowy stopnia 1/2		33,2	12,2	13,4	12,0	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=4,06; p=0,015				
Obrzęk obwodowy stopnia 3/4	[30], [31]	1,0	1,1	1,2	0,0	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=1,83; p=0,700				
Gorączka	[30]	30,3	12,0	11,0	10,8	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=3,22; p=0,049				
Gorączka stopnia 1/2		29,5	10,8	11,0	9,6	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=4,00; p=0,022				
Gorączka stopnia 3/4	[30], [31]	0,8	1,3	0,0	1,2	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,37; p=0,531				

[^] w publikacjach referencyjnych [30], [31] nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Zastosowanie ewerolimusu podawanego w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia obrzęku obwodowego oraz gorączki ogółem, jak również obrzęku

obwodowego i gorączki stopnia 1/2 w porównaniu z sunitynibem podawanym w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) ($p < 0,05$) [30].

U pacjentów otrzymujących ewerolimus nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy przyjmującej sunitynib w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3/4: obrzęk obwodowy i gorączka [30], [31].

Tabela 22. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem sunitynibu w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [30], [31].

Analizowany parametr kliniczny	Referencja	Grupa badana ewerolimus + BSC (%)*	Wspólny komparator placebo + BSC n/N (%)*		Grupa kontrolna sunitynib + BSC (%)*	NNT/NNH [95% CI] ^
Neutropenia	[30]	6,0	3,7	3,7	28,9	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,15; p=0,049				
Neutropenia stopnia 1/2		2,2	0,0	3,7	16,9	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=1,23; p=0,863				
Neutropenia stopnia 3/4	[30], [31]	3,9	3,7	0,0	12,0	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,08; p=0,0495				
Nadciśnienie	[30]	8,5	6,6	4,9	26,5	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,19; p=0,021				
Nadciśnienie stopnia 1/2		7,9	6,3	3,7	16,9	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,24; p=0,077				
Nadciśnienie stopnia 3/4	[30], [31]	0,6	0,4	1,2	9,6	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib		OR=0,20; p=0,328				

^ w publikacjach referencyjnych [30], [31] nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Zastosowanie ewerolimusu podawanego w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszą szansą wystąpienia neutropenii oraz nadciśnienia ogółem, jak również neutropenii stopnia 3/4 w

5.2.2. Analiza profilu bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)



porównaniu z sunitynibem podawanym w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) ($p < 0,05$) [30].

U pacjentów otrzymujących ewerolimus nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy przyjmującej sunitynib w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 1/2: nadciśnienie i neutropenia oraz nadciśnienie stopnia 3/4 [30], [31].

Tabela 23. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane stopnia 3/4 w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [31].

Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana ewerolimus + BSC (%) [*] N=200	Wspólny komparator placebo + BSC (%) [*]		Grupa kontrolna sunitynib + BSC (%) [*] N=86	NNT/NNH [95% CI] [^]
		N=194	N=85		
Anemia	7,1	1,3	1,2	1,2	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=6,00; p=0,257				
Zapalenie śluzówki jamy ustnej	7,1	0,0	0,0	3,6	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=3,90; p=0,374				
Trombocytopenia	4,8	0,0	0,0	3,6	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=2,64; p=0,537				
Biegunka	6,3	1,7	2,4	4,8	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=1,93; p=0,541				
Zmęczenie	2,7	2,5	8,5	4,8	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=2,05; p=0,458				
Ból brzucha	3,1	6,9	9,8	4,8	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=0,91; p=0,916				
Ból górnej części brzucha	2,7	1,9	0,0	1,2	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=0,66; p=0,799				
Astenia	2,9	3,0	3,7	4,8	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=0,73; p=0,761				
Zespół ręka-stopa	0,9	0,0	0,0	6,0	-
Porównanie pośrednie	OR=0,44; p=0,607				

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Analizowany parametr kliniczny	Grupa badana ewerolimus + BSC (%) [*] N=200	Wspólny komparator placebo + BSC (%) [*]		Grupa kontrolna sunitynib + BSC (%) [*] N=86	NNT/NNH [95% CI] [^]
		N=194	N=85		
ewerolimus vs sunitynib					
Hiperglikemia	7,4	3,9	<5	4,9	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	-				
Zapalenie płuc	3,1	0,0	<5	<5	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	-				
Świąd	0,0	0,0	<5	<5	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	-				
Infekcje	5,7	3,1	bd.	bd.	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	-				
Wysypka	0,4	0,0	0,0	0,0	-
Porównanie pośrednie ewerolimus vs sunitynib	OR=1,71; p=0,774				

[^] w publikacji referencyjnej [31] nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

W grupie chorych otrzymujących ewerolimus nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy przyjmującej sunitynib w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3/4: anemia, zapalenie śluzówki jamy ustnej, trombocytopenia, biegunka, zmęczenie, ból brzucha, ból górnej części brzucha, astenia, zespół ręka-stop, hiperglikemia, zapalenie płuc, świąd, infekcje, wysypka [31].

5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)

Analizę porównującą pośrednio efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem sunitynibu podawanego w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym przeprowadzono w oparciu o opracowanie (badanie) wtórne [29], [30], porównujące pośrednio wyniki uzyskane w 2 randomizowanych badaniach

5.2.3. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie (na podstawie wyników przedstawionych w opracowaniu (badaniu) wtórnym)



klinicznych o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] i numerze A6181111 [20]-[27]. Sposób podania (doustnie) oraz zastosowana dawka ewerolimusu (10 mg) i sunitynibu (37,5 mg) są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz Sutent® [174]. Dodatkowo sposób podania i dawka ewerolimusu są zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159].

Skuteczność kliniczna

Wyniki przedstawione w opracowaniu (badaniu) wtórnym wskazują na **brak istotnych statystycznie różnic** ($p > 0,05$) **między stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **przeżycie wolne od progresji choroby** [29], [30],
- **przeżycie całkowite** [29], [30].

Profil bezpieczeństwa

Analizy przeprowadzone w opracowaniu (badaniu) wtórnym wykazały, że **stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym jest istotnie statystycznie bardziej bezpieczne** ($p < 0,05$) **od podania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **neutropenia w każdym stopniu nasilenia,**
- **nadciśnienie w każdym stopniu nasilenia,**
- **neutropenia w 3/4 stopniu nasilenia** [30], [31].

Na podstawie przeprowadzonych w opracowaniu (badaniu) wtórnym analiz wykazano, że **stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne** ($p < 0,05$) **od podania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **obrzęk obwodowy w każdym stopniu nasilenia,**
- **gorączka w każdym stopniu nasilenia,**
- **obrzęk obwodowy w 1/2 stopniu nasilenia,**
- **gorączka w 1/2 stopniu nasilenia** [30], [31].

U pacjentów otrzymujących ewerolimus nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu do grupy przyjmującej sunitynib w odniesieniu do ryzyka wystąpienia następujących działań niepożądanych stopnia 3/4: obrzęk obwodowy, gorączka, nadciśnienie, anemia, zapalenie śluzówki jamy ustnej, trombocytopenia, biegunka, zmęczenie, ból brzucha, ból górnej części brzucha, astenia, zespół ręka-stopa, hiperglikemia, zapalenie płuc, świąd, infekcje, wysypka oraz nadciśnienia stopnia 1/2 i neutropenii stopnia 1/2 [30], [31].

Należy podkreślić, iż przeprowadzone przez Autorów opracowania (badania) wtórnego [29]-[30] porównanie opierało się na danych uzyskanych od indywidualnych pacjentów uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych o akronimie RADIANT-3 oraz numerze A6181111, które zostały ponownie przeliczone z uwzględnieniem początkowych różnic w charakterystyce populacji włączonych do badań. Dużym ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego była niewielka liczba ocenianych punktów końcowych zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowo, autorzy tego porównania do ograniczeń przeprowadzonej analizy zaliczyli:

- brak możliwości porównania pomiędzy badaniami w zakresie następujących działań niepożądanych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej ewerolimus względem placebo, a które nie były raportowane w badaniu z zastosowaniem sunitynibu: hiperglikemia, infekcje, zapalenie płuc, świąd,
- przeprowadzona weryfikacja pacjentów względem początkowej charakterystyki mogła nie uwzględniać czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- badania zaprojektowano w celu wykrycia różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie pojedynczych badań, stąd niewielka moc statystyczna badań do wykrycia różnic pomiędzy nimi w zakresie działań niepożądanych [29]-[30].

5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie

Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne o numerze A6181111 [20]-[28] oceniające skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. W niniejszym rozdziale przedstawiono główne wyniki badania o numerze A6181111 przedstawione w publikacji pełnotekstowej [20], uzupełnione o aktualne dane (dodatkowe 2 lata obserwacji) dotyczące przeżycia całkowitego w badaniu o numerze A6181111 [28]. Wyniki przedstawione w abstraktach [25], [26] były identyczne jak w publikacji pełnotekstowej, podobnie jak wyniki przedstawione w referencjach [22], [23], [24], [27] a wyniki przedstawione w abstrakcie [21] były wynikami wstępnymi badania.

Badanie o numerze A6181111 jest randomizowaną, podwójnie zamaskowaną próbą kliniczną III fazy, do której włączono 171 pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki, u których w ciągu 12. miesięcy przed randomizacją nastąpiła progresja choroby. Pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej sunitynib w dawce 37,5 mg, podawany doustnie raz na dobę (N=86) w skojarzeniu z BSC oraz do grupy kontrolnej przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC (N=85). Leczenie było kontynuowane do czasu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności leczenia lub zgonu.

Głównym punktem końcowym założonym przez autorów badania było przeżycie wolne od progresji choroby. Ocenę skuteczności leczenia przeprowadzano w oparciu o kryteria *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST). Ocenę skuteczności terapii przeprowadzono w populacji ITT (ang. *Intention-To-Treat*) zdefiniowanej jako wszyscy pacjenci poddani randomizacji. Nie podano informacji w jakiej populacji przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa. Działania niepożądane definiowano według *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*.

W badaniu oceniano następujące punkty końcowe:

- przeżycie wolne od progresji choroby – główny punkt końcowy badań,

- ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby),
- wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji,
- przeżycie całkowite,
- wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego,
- ryzyko zgonu,
- obiektywna odpowiedź na leczenie, całkowita odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby,
- jakość życia,
- profil bezpieczeństwa (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych w zależności od stopnia nasilenia, konieczność zmiany schematu leczenia, ryzyko przerwania leczenia).

W badaniu nie podano okresu obserwacji, dla którego przedstawiono wyniki [20]-[28].

5.2.4.1. Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression Free Survival*; PFS) definiowano jako czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby nowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Tabela 24. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Grupa badana sunitynib + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=86	Grupa kontrolna placebo + BSC mediana [95% CI] (miesiące)* N=85	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie wolne od progresji choroby	nie podano	11,4 [7,4; 19,8]	5,5 [3,6; 7,4]	0,42 [0,26; 0,66]	<0,001	-

* wartości podane w referencji [20]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Sunitynib w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS), wydłużając czas jego trwania o 5,9 miesiąca (p<0,001).

Autorzy badania referencyjnego wykazali również istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby wskutek zastosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w

5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie: wieku, rasy, płci, stanu zdrowia według skali ECOG, liczby miejsc przerzutów, zastosowania analogów somatostatyny. Z kolei, nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w subpopulacjach pacjentów: z przerzutami odległymi nieobejmującymi wątroby, u chorych przyjmujących wcześniej więcej niż dwa schematy leczenia systemowego, u pacjentów z funkcjonalnie czynnym nowotworem oraz chorych z indeksem Ki-67 (% komórek wykazujących ekspresję antygenu Ki-67) powyżej 5% [20].

5.2.4.2. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] przedstawiono również wyniki dotyczące wskaźnika 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby.

Tabela 25. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Grupa badana Sunitynib + BSC estymator przeżycia - % [95% CI] N=86	Grupa kontrolna Placebo + BSC estymator przeżycia - % [95% CI] N=85	HR [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby	nie podano	71,3 [60,0; 82,5]	43,2 [30,3; 56,1]	bd.	bd.	-

* wartości podane w referencji [20]. bd. - brak danych. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy, ponieważ brak jest wystarczających danych wskazujących czy ewentualne różnice pomiędzy analizowanymi grupami są istotne statystycznie; zrezygnowano również z obliczenia wartości parametru NNT z estymatorów przeżycia podanych w publikacjach referencyjnych, ponieważ takie podejście nie pozwoli na obliczenie przedziału ufności tego parametru, a tym samym nie pozwoli na ustalenie czy uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

Dane przedstawione w referencji [20] były niewystarczające dla obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (nie podano ilu pacjentów zostało utraconych w analizowanym okresie czasu). Odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby po 6. miesiącach obserwacji wynosił 71,3% w grupie leczonej sunitynibem w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym oraz 43,2% w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym.

5.2.4.3. Ryzyko wystąpienia zdarzeń dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] przedstawiono także dane dotyczące ryzyka wystąpienia zdarzeń dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby, obejmujących ryzyko zgonu lub progresji choroby.

Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana sunitynib + BSC n/N (%) [*]	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%) [*]	RR [95% CI] ^{**}	Wartość p ^{**}	NNT [95% CI] ^{**}
Zgon lub progresja choroby	nie podano	30/86 (35)	51/85 (60)	0,58 [0,41; 0,81]	<0,05	4 [3; 10]
Progresja choroby		27/86 (31)	48/85 (56)	0,56 [0,38; 0,79]	<0,05	4 [3; 10]
Zgon bez progresji choroby		3/86 (3)	3/85 (4)	0,99 [0,23; 4,19]	>0,05	-

* wartości podane w publikacji [20]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy.

Zastosowanie sunitynibu podawanego w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym okazało się istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby ogółem, zmniejszając ryzyko wystąpienia powyższych zdarzeń o 42% ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie 4 chorym sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zapobiegnie wystąpieniu zgonu lub progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji (nie podano w jakim).

Sunitynib podawany w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zmniejszył też istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia progresji choroby, zmniejszając jej ryzyko o 44% ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 4 co oznacza, że podanie 4 chorym sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zapobiegnie progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji (nie podano w jakim).

5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



W związku z brakiem podania okresu obserwacji obliczony parametr NNT należy interpretować z dużą ostrożnością.

5.2.4.4. Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] oceniano przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*; OS), nie podano definicji punktu końcowego.

Tabela 27. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20], [28].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Referencja	Grupa badana Sunitynib + BSC N=86 (miesiące) [95% CI]	Grupa kontrolna placebo + BSC N=85 (miesiące) [95% CI]	HR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [CI 95%]^
Przeżycie całkowite	nie podano	[20], [28]	bd.	bd.	0,41 [0,19; 0,89]	0,02	-
	kwiecień 2011-2 lata od zakończenia badania	[28]	33,0 [25,6; nieosiągnięte]	26,7 [16,4; 35,3]	0,71 [0,47; 1,09]	0,11	-

* wartości podane w referencjach [20], [28]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy.

Sunitynib w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w odniesieniu do przeżycia całkowitego (OS) (p=0,02) [20]. Wyniki uaktualnionej analizy po dwóch dodatkowych latach obserwacji od zakończenia badania wykazały brak istotności statystycznej pomiędzy sunitynibem i placebo w zakresie przeżycia całkowitego (p=0,11) [28].

5.2.4.5. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] przedstawiono również wyniki dotyczące wskaźnika 6-miesięcznego przeżycia całkowitego.

Tabela 28. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Grupa badana sunitynib + BSC estymator przeżycia - % [95% CI] N=86	Grupa kontrolna placebo + BSC estymator przeżycia - % [95% CI] N=85	RB [95% CI]*	Wartość P*	NNT [CI 95%]^
Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego	nie podano	92,6 [86,3; 98,9]	85,2 [77,1; 93,3]	bd.	bd.	-

* wartości podane w referencji [20]. ^ w publikacjach referencyjnych nie podano wartości parametru NNT oraz jego obliczenie nie było możliwe przez Autorów analizy, ponieważ brak jest wystarczających danych wskazujących czy ewentualne różnice pomiędzy analizowanymi grupami są istotne statystycznie; zrezygnowano również z obliczenia wartości parametru NNT z estymatorów przeżycia podanych w publikacjach referencyjnych, ponieważ takie podejście nie pozwoli na obliczenie przedziału ufności tego parametru, a tym samym nie pozwoli na ustalenie czy uzyskany wynik jest istotny statystycznie.

Dane przedstawione w referencji [20] były niewystarczające dla obliczenia istotności statystycznej różnicy pomiędzy analizowanymi grupami (nie podano ilu pacjentów zostało utraconych w analizowanym okresie czasu). Odsetek pacjentów, u których nie raportowano zgonu po 6. miesiącach obserwacji wynosił 92,6% w grupie leczonej sunitynibem w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym oraz 85,2% w grupie przyjmującej placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym [20].

5.2.4.6. Ryzyko zgonu

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] przedstawiono także dane dotyczące ryzyka zgonu.

Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	Grupa badana sunitynib + BSC n/N (%)*	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)*	RR [95% CI]**	Wartość p**	NNT [95% CI]**
Zgon	nie podano	9/86 (10)	21/85 (25)	0,42 [0,21; 0,85]	<0,05	8 [4; 35]

* wartości podane w publikacji [20]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy.

Stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym było istotnie statystycznie bardziej skuteczne w porównaniu do placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym, w odniesieniu do zmniejszenia

5.2.4. Analiza skuteczności klinicznej sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



ryzyka zgonu, zmniejszając ryzyko jego wystąpienia o 58% ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie 8 chorym sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zapobiegnie wystąpieniu zgonu u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji (w związku z brakiem podania okresu obserwacji obliczony parametr NNT należy interpretować z dużą ostrożnością) [20].

5.2.4.7. Odpowiedź na leczenie (OR)

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] odpowiedź na leczenie (ang. *Overall Response*; OR) definiowano według kryteriów RECIST.

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana Sunitynib + BSC n/N (%) [*]	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%) [*]	RR/RB/Peto OR [95% CI] ^{**}	Wartość p ^{**}	NNT/NNH [95% CI] ^{**}
Obiektywna odpowiedź na leczenie	nie podano	8 ^{**} /86 (9,3)	0/85 (0)	Peto OR=7,96 [1,93; 32,76]	0,007 [*] <0,05	11 [6; 22]
Całkowita odpowiedź na leczenie		2/86 (2)	0/85 (0)	Peto OR=7,39 [0,46; 119,13]	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie		6/86 (7)	0/85 (0)	Peto OR=7,76 [1,53; 39,37]	<0,05	15 [7; 41]
Stabilizacja choroby		54/86 (63)	51/85 (60)	RB=1,05 [0,82; 1,33]	>0,05	-
Progresja choroby		12/86 (14)	23/85 (27)	RR=0,52 [0,28; 0,95]	<0,05	8 [4; 101]

^{*} wartości podane w publikacji [20]. ^{**} wartości obliczone przez Autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Sunitynib podawany w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym okazał się istotnie statystycznie bardziej skuteczny w porównaniu do placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w odniesieniu do szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz częściowej odpowiedzi na leczenie ($p < 0,05$). Obliczone parametry NNT wskazują, że podanie 11 chorym sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w dawce 37,5 mg zamiast placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem

wspomagającym spowoduje u jednego z nich wystąpienie obiektywnej odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji. Z kolei, podanie 15 chorym sunitynibu w dawce 37,5 mg zamiast placebo spowoduje u jednego z nich wystąpienie częściowej odpowiedzi na leczenie w analizowanym okresie obserwacji.

Zastosowanie sunitynibu podawanego w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zmniejszyło istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia progresji choroby ($p < 0,05$); parametr NNT wyniósł 8 co oznacza, że podanie 8 chorym sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zamiast placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym zapobiegnie progresji choroby u jednego z nich w analizowanym okresie obserwacji (w związku z brakiem podania okresu obserwacji obliczone parametry NNT należy interpretować z dużą ostrożnością) [20].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do szansy uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz prawdopodobieństwa stabilizacji choroby ($p > 0,05$) [20].

5.2.4.8. Jakość życia

W badaniu o numerze A6181111 [20]-[28] jakość życia oceniano w oparciu o *European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of- life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0)*. Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do takich parametrów oceny jakości życia jak: parametry poznawcze, emocjonalne, fizyczne, funkcjonowanie społeczne. Raportowano **istotne statystycznie pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem biegunki ($p < 0,001$) oraz bezsenności ($p = 0,04$) w grupie badanej leczonej sunitynibem w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu z grupą kontrolną przyjmującą placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym**. Autorzy badania referencyjnego podali, iż istotne z klinicznego punktu widzenia było jedynie pogorszenie jakości życia związane z wystąpieniem biegunki [20].

5.2.5. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu z placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



5.2.5. Analiza profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie

Działania niepożądane raportowane w badaniu o numerze A6181111 oceniano w oparciu o skalę *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*. Raportowane działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem dotyczyły ryzyka ich wystąpienia z częstotliwością $\geq 15\%$ [20].

Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji	Grupa badana Sunitynib + BSC n/N (%)**	Grupa kontrolna Placebo + BSC n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	Wartość NNH [95% CI]*
Biegunka	każdy	nie podano	49/83 (59)	32/82 (39)	1,51 [1,10; 2,11]	p<0,05	5 [3; 22]
	3/4		4/83 (5)	2/82 (2)	1,98 [0,43; 9,06]	p>0,05	-
Nudności	każdy		37/83 (45)	24/82 (29)	1,52 [1,02; 2,32]	p<0,05	7 [4; 187]
	3/4		1/83 (1)	1/82 (1)	0,99 [0,10; 9,37]	p>0,05	-
Astenia	każdy		28/83 (34)	22/82 (27)	1,26 [0,79; 2,01]	p>0,05	-
	3/4		4/83 (5)	3/82 (4)	1,32 [0,34; 5,14]	p>0,05	-
Wymioty	każdy		28/83 (34)	25/82 (30)	1,11 [0,71; 1,73]	p>0,05	-
	3/4		0/83 (0)	2/82 (2)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,13]	p>0,05	-
Zmęczenie	każdy		27/83 (32)	22/82 (27)	1,21 [0,76; 1,95]	p>0,05	-
	3/4		4/83 (5)	7/82 (8)	0,56 [0,18; 1,74]	p>0,05	-
Zmiana koloru włosów	każdy		24/83 (29)	1/82 (1)	23,71 [4,27; 136,87]	p<0,05	4 [3; 6]
	3/4		1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Neutropenia	każdy		24/83 (29)	3/82 (4)	7,90 [2,68; 24,08]	p<0,05	4 [3; 7]
	3/4		10/83 (12)	0/82 (0)	Peto OR=8,19 [2,29; 29,33]	p<0,05	9 [5; 16]

5.2.5. Analiza profilu bezpieczeństwa sunitynybu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Ból brzuszny	każdy	23/83 (28)	26/82 (32)	0,87 [0,55; 1,39]	p>0,05	-
	3/4	4/83 (5)	8/82 (10)	0,49 [0,16; 1,48]	p>0,05	-
Nadciśnienie	każdy	22/83 (26)	4/82 (5)	5,43 [2,08; 14,65]	p<0,05	5 [4; 9]
	3/4	8/83 (10)	1/82 (1)	7,90 [1,33; 48,20]	p<0,05	12 [6; 55]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	każdy	19/83 (23)	2/82 (2)	9,39 [2,56; 35,64]	p<0,05	5 [4; 9]
	3/4	5/83 (6)	0/82 (0)	Peto OR=7,67 [1,30; 45,26]	p<0,05	17 [8; 72]
Jadłowstręt	każdy	18/83 (22)	17/82 (21)	1,05 [0,59; 1,87]	p>0,05	-
	3/4	2/83 (2)	1/82 (1)	1,98 [0,26; 14,93]	p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	każdy	18/83 (22)	2/82 (2)	8,89 [2,41; 33,87]	p<0,05	6 [4; 10]
	3/4	3/83 (4)	0/82 (0)	Peto OR=7,48 [0,77; 72,94]	p>0,05	-
Zaburzenia smaku	każdy	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,57; 11,56]	p<0,05	7 [4; 18]
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-
Krwawienie z nosa	każdy	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,57; 11,56]	p<0,05	7 [4; 18]
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Ból głowy	każdy	15/83 (18)	11/82 (13)	1,35 [0,67; 2,73]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	1/82 (1)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,74]	p>0,05	-
Bezsennaść	każdy	15/83 (18)	10/82 (12)	1,48 [0,72; 3,07]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Wysypka	każdy	15/83 (18)	4/82 (5)	3,70 [1,36; 10,32]	p<0,05	8 [5; 27]
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-
Trombocytopenia	każdy	14/83 (17)	4/82 (5)	3,46 [1,26; 9,71]	p<0,05	9 [5; 38]
	3/4	3/83 (4)	0/82 (0)	Peto OR=7,48 [0,77; 72,94]	p>0,05	-
Zapalenie błon śluzowych	każdy	13/83 (16)	6/82 (7)	2,14 [0,89; 5,24]	p>0,05	-
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Utrata masy ciała	każdy	13/83 (16)	9/82 (11)	1,43 [0,66; 3,11]	p>0,05	-
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Zaparcia	każdy	12/83 (14)	16/82 (20)	0,74 [0,38; 1,45]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	1/82 (1)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,74]	p>0,05	-
Ból pleców	każdy	10/83 (12)	14/82 (17)	0,71 [0,34; 1,47]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	4/82 (5)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,93]	p<0,05	21 [9; 313]
Ryzyko rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych		15/86 (17)	7/85 (8)	2,12 [0,94; 4,85]	p>0,05	-
Przerwanie schematu leczenia		26*/86 (30)	10*/85 (12)	2,57 [1,35; 4,99]	p<0,05	6 [4; 16]
Co najmniej jednokrotna redukcja dawki do 25 mg		27*/86 (31)	9*/85 (11)	2,97 [1,52; 5,91]	p<0,05	5 [4; 12]

**wartości podane w publikacji [20]. * wartości obliczone przez Autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

5.2.5. Analiza profilu bezpieczeństwa sunitynybu (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w porównaniu do placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym; ang. *Best Supportive Care*; BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, że **następujące działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej** ($p < 0,05$) **w grupie stosującej sunitynib w skojarzeniu z BSC w dawce 37,5 mg w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC:**

- w każdym stopniu nasilenia: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, wysypka, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą);
- w stopniu nasilenia 3/4: ból pleców;
- przerwanie schematu leczenia, co najmniej jednokrotna redukcja dawki do 25 mg [20].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany w związku z czym obliczone parametry NNH należy interpretować z dużą ostrożnością), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki, zastosowanie **sunitynybu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC zamiast placebo w skojarzeniu z BSC** u:

- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmiany koloru włosów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia neutropenii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nadciśnienia w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopą bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 17 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zespołu ręka-stopą w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;

- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosa bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 21 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia bólu pleców w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem przerwania schematu leczenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem co najmniej jednokrotnej redukcji dawki do 25 mg u jednego chorego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) pomiędzy zastosowaniem sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w odniesieniu do następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem:

- w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: astenia, wymioty, zmęczenie, ból brzuszny, jadłowstręt, ból głowy, bezsenność, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała, zaparcia;
- w każdym stopniu nasilenia: ból pleców;
- ryzyko rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych [20].

5.2.6. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie

Analizę porównującą bezpośrednio efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC, stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym przeprowadzono w oparciu o 1 randomizowane badanie kliniczne [20]-[28].

5.2.6. Podsumowanie analizy klinicznej stosowania sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie bezpośrednie



Zastosowana dawka i sposób podania (doustnie) sunitynibu są zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Sutent® [174].

Skuteczność kliniczna

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC jest istotnie statystycznie bardziej skuteczne ($p < 0,05$) od podania placebo w skojarzeniu z BSC**, w zakresie takich punktów końcowych jak [20]:

- **przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)** – wydłużenie czasu jego trwania o 5,9 miesiąca ($p < 0,001$),
- **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby:**
 - **zmniejszenie ryzyka wystąpienia zgonu lub progresji choroby ogółem** – redukcja ryzyka wystąpienia powyższych zdarzeń o 42% ($p < 0,05$),
 - **zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby** – redukcja ryzyka progresji choroby o 44% ($p < 0,05$),
- **przeżycie całkowite** ($p = 0,02$), należy podkreślić, iż fakt przedwczesnego zakończenia badania wpłynął na wyniki analizowanego punktu końcowego (analiza przeżycia całkowitego w protokole badania była zaplanowana na inny punkt czasowy), co utrudnia interpretację uzyskanych wyników [22]; ponadto, wyniki uaktualnionej analizy po dwóch dodatkowych latach obserwacji od zakończenia badania wykazały **brak istotności statystycznej pomiędzy sunitynibem i placebo w zakresie przeżycia całkowitego** ($p = 0,11$) [28].
- **zmniejszenie ryzyka zgonu** - redukcja ryzyka zgonu o 58% ($p < 0,05$),
- **uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie** – zwiększenie szansy uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie prawie 8-krotnie ($p = 0,007$),
- **uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie** - zwiększenie szansy uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie prawie 8-krotnie ($p < 0,05$),
- **zmniejszenie ryzyka progresji choroby** - redukcja ryzyka progresji choroby o 48% ($p < 0,05$).

Stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC wiązało się z **istotnym statystycznie pogorszeniem jakości życia związanym z wystąpieniem biegunki ($p < 0,001$) oraz bezsenności ($p = 0,04$)** [20].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały **brak statystycznie istotnych różnic** ($p > 0,05$) **między stosowaniem sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC**, w zakresie takich punktów końcowych jak [20]:

- **ryzyko wystąpienia zdarzeń dotyczących przeżycia wolnego od progresji choroby**, definiowanych jako zgon bez progresji choroby,
- **uzyskanie całkowitej odpowiedzi na leczenie**,
- **prawdopodobieństwo stabilizacji choroby**,
- **ocena jakości życia** w zakresie takich punktów końcowych jak: parametry poznawcze, emocjonalne, fizyczne, funkcjonowanie społeczne.

Profil bezpieczeństwa

Wykazano, że **stosowanie sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne** ($p < 0,05$) **od podania placebo w skojarzeniu z BSC**, w odniesieniu do następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem:

- w każdym stopniu nasilenia: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, wysypka, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą);
- w stopniu nasilenia 3/4: ból pleców;
- przerwanie schematu leczenia, co najmniej jednokrotna redukcja dawki do 25 mg [20].

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic ($p > 0,05$) **między zastosowaniem sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC** w odniesieniu do następujących działań niepożądanych podejrzewanych o związek z zastosowanym leczeniem:

- w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: astenia, wymioty, zmęczenie, ból brzuszny, jadłowstręt, ból głowy, bezsenność, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała, zaparcia;
- w każdym stopniu nasilenia: ból pleców;
- ryzyko rezygnacji z badania z powodu działań niepożądanych [20].

6. Badania o niższej wiarygodności

6.1. Wstęp

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 badań o niższej wiarygodności dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Odnaleziono:

- 5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44],
- 5 opisów przypadków [45], [46], [47], [48], [49].

Zestawienie badań o niższej wiarygodności (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie niniejszej analizy.

6.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

Ocena efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki przeprowadzona została w oparciu o wyniki nierandomizowanych badań klinicznych I lub II fazy bez grupy kontrolnej [32]-[44] oraz w oparciu o opisy przypadków [45]-[49].

W badaniach klinicznych I i II fazy ewerolimus stosowany był w monoterapii lub w skojarzeniu z: długodziałającym oktreotydem (podawanym domięśniowo w dawce do 30 mg raz na 28 dni) [32]-[36], [37]-[39], krótkodziałającym pasyreotydem (podawanym podskórnie we wzrastających dawkach) [42]-[44], temozolomidem (podawanym doustnie w dawce 150 mg/m² na dobę przez 7 kolejnych dni co 2 tygodnie) [41]. W analizowanych badaniach ewerolimus podawano doustnie w dawce 5 lub 10 mg na dobę w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki [32]-[44].

Zastosowanie ewerolimusu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem (analog somatostatyny) było skuteczne w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, które uległy progresji pomimo zastosowanej wcześniej systemowej chemioterapii (wyniki badania o akronimie RADIANT-1) [32]-[36]. Skuteczność ewerolimusu raportowana była zarówno w przypadku stosowania leku w dawce 5 jak i 10 mg na dobę [37]-[39]. Retrospektywna analiza wyników uzyskanych w dwóch powyższych badaniach II fazy wykazała, iż zwiększone stężenie początkowe chromograniny A i neurospecyficznej enolazy stanowi ważny czynnik prognostyczny pozwalający wnioskować o efektach klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego i

przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Istotne obniżenie początkowego zwiększonego stężenia powyższych markerów, pozwala wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia w analizowanej populacji pacjentów [40]. Przeprowadzone badania I fazy wskazują na efektywność leczenia skojarzonego ewerolimusem również z innym analogiem somatostatyny – pasyreotydem [42]-[44], jak również lekiem alkilującym o aktywności przeciwnowotworowej – temozolomidem [41]. Profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest akceptowalny; do działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia nasilenia występujących u ponad 10% pacjentów w badaniu klinicznym II fazy należały: hipofosfatemia, zmęczenie i biegunka [37]-[39]; natomiast w badaniu o akronimie RADIANT-1 do najczęściej raportowanych działań niepożądanych stopnia 3 lub 4 należały: zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, nudności, osłabienie, anemia, jadłowstręt, hiperglikemia, trombocytopenia, neutropenia, duszności [32]-[36].

Odnalezione opisy przypadków dotyczą głównie opisów pacjentów z guzami insulinowymi, u których występowały częste epizody hipoglikemii, niepoddające się terapii i zagrażające życiu chorych. Zastosowanie ewerolimusu okazało się skuteczne nie tylko w zakresie aktywności przeciwnowotworowej, ale również z odniesieniem do normalizacji stężenia glukozy we krwi. **Jednym z działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ewerolimusu jest hiperglikemia, która u pacjentów ze zmniejszonym stężeniem glukozy we krwi jest działaniem pożądanym.** Normalizacja stężenia glukozy we krwi wskutek zastosowania ewerolimusu wynika najprawdopodobniej ze zmniejszenia ilości glukozy przenikającej do komórek guza i mięśni oraz ze zmniejszenia produkcji insuliny [45]-[49].

7. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

W celu uzupełnienia oceny bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu, przedstawiono wyniki dotyczące występowania działań niepożądanych, zamieszczone w innych doniesieniach naukowych oraz w badaniach RCT niespełniających kryteriów włączenia do analizy klinicznej (jeśli takie zidentyfikowano).

Ponadto, w celu szerszego określenia profilu bezpieczeństwa ewerolimusu, w niniejszym opracowaniu przedstawiono również dane z raportów o działaniach niepożądanych, zbieranych i publikowanych przez:

- Europejską Agencję ds. Leków (EMA),
- Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA),
- *Health Canada*,
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb*,
- *Thompson Micromedex*[®].

7.1. Dane z Charakterystyki Produktu Leczniczego oraz raportów o działaniach niepożądanych

7.1.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor[®] (ewerolimus) [61]

Profil bezpieczeństwa produktu został opisany m. in. na podstawie trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kluczowych badań III fazy, kontrolowanych placebo (jedno z badań dotyczyło zastosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (badanie o akronimie RADIANT-3, które stanowi podstawę niniejszej analizy [1]-[19]), drugie dotyczyło zastosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (badanie o akronimie RECORD-1), a trzecie stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w leczeniu kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem.

W badaniu o akronimie RADIANT-3, łącznie 63 pacjentów (30,9%) poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 52 tygodni. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem leczenia wyniosła odpowiednio 13,7% i 2,0% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo. W badaniu o akronimie RECORD-1 łącznie 165 pacjentów poddanych zostało ekspozycji na ewerolimus w dawce 10 mg/dobę przez okres ≥ 4 miesięcy. Częstość występowania działań niepożądanych skutkujących całkowitym przerwaniem

leczenia wyniosła odpowiednio 7% i 0% dla grupy przyjmującej ewerolimus i placebo. Nasilenie większości działań niepożądanych było 1. lub 2. stopnia. Najczęstsze działania niepożądane stopnia nasilenia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano według CTCAE (ang. *Common Criteria for Adverse Events*), wersja 3.0.

W tabeli poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych obserwowanych u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w co najmniej jednym badaniu III fazy. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 32. Działania niepożądane zgłoszone w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) [61].

Nieznana częstotliwość	Niezbyt często	Często	Bardzo często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
-	-	-	Zakażenia ^a
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
-	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek	Leukopenia, limfopenia, neutropenia	Niedokrwistość, małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego			
Nadwrażliwość	-	-	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
-	-	Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie	Hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, brak łaknienia
Zaburzenia psychiczne			
-	-	Bezsennność	-
Zaburzenia układu nerwowego			
-	Brak smaku	-	Zaburzenia smaku, bóle głowy
Zaburzenia oka			
-	-	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek	-
Zaburzenia serca			
-	Zastoinowa niewydolność serca	-	-
Zaburzenia naczyniowe			

-	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich	Nadciśnienie, krwotok ^b	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
-	Zespół ostrej niewydolności oddechowej	Zatorowość płucna, krwioplucie	Zapalenie płuc ^c , duszność, krwawienie z nosa, kaszel
Zaburzenia żołądka i jelit			
-	-	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, utrudnienia połykania, niestrawność	Zapalenie jamy ustnej ^d , biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
-	-	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
-	Obrzęk naczynioruchowy	Zespół ręka-stopą, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu	Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
-	-	Ból stawów	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych			
-	-	Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek), białkomocz	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
-	Utrudnione gojenie się ran	Ból w klatce piersiowej	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka
Badania diagnostyczne			
-	-	-	Zmniejszenie masy ciała

^aw tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji „zakażenia i zarażenia pasożytnicze” (takie jak zapalenie płuc, posocznica, i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B); ^bw tym inne krwawienia niewymienione osobno; ^cw tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne, ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych; ^dw tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka.

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek.

7.1.2. Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) [62]

Najczęstsze działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem produktu leczniczego Afinitor® (obserwowane u 2% pacjentów lub więcej) to: niedokrwistość (zmniejszenie liczby czerwonych krwinek), zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej wyściełającej jamę ustną), hiperglikemia (zwiększone stężenie cukru we krwi), zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie liczby limfocytów i neutrofilów (rodzaje białych krwinek), hipofosfatemia (zmniejszone stężenie fosforanów we krwi), hipercholesterolemia (zwiększone stężenie cholesterolu we krwi), cukrzyca i zapalenie płuc. Pełny wykaz działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leku Afinitor® znajduje się w ulotce dla pacjenta.

Leku Afinitor® nie należy stosować u osób, które mają nadwrażliwość (alergię) na ewerolimus, inne pochodne rapamycyny (substancje o strukturze podobnej do ewerolimusu) lub którykolwiek z pozostałych składników.

7.1.3. Raporty o działaniach niepożądanych FDA [63], [64], [65]

AFINITOR (everolimus) tablets for oral administration [63], [64], [65]

Do najczęściej raportowanych (występujących z częstością co najmniej 30%) w badaniach klinicznych działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem należały:

- w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki: zapalenie śluzówki jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk, ból brzucha, nudności, gorączka, ból głowy [63], [64], [65];
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego z przerzutami: zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje, astenia, zmęczenie, kaszel, biegunka [63], [64];
- w leczeniu podwysięłkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego (ang. *Subependymal Giant Cell Astrocytoma*, SEGA): zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, gorączka [63], [64];
- w leczeniu naczyniakomięśniakotłuszczaka nerki i stwardnienia guzowatego: zapalenie śluzówki jamy ustnej [64].

Ostrzeżenia i środki ostrożności związane z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor® są następujące:

- w związku z możliwością wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (w rzadkich wypadkach śmiertelnego) zaleca się kontrolę objawów klinicznych i zmian radiologicznych płuc, a w razie wystąpienia objawów zmniejszenie dawki lub odstawienie leku do czasu ustąpienia objawów,

- w związku ze zwiększonym ryzykiem zakażeń (w rzadkich wypadkach śmiertelnych) zaleca się kontrolę objawów i prawidłowe leczenie zakażeń, jeśli wystąpią,
- podczas leczenia mogą wystąpić owrzodzenia jamy ustnej oraz zapalenie śluzówki jamy ustnej, którym należy przeciwdziałać przez stosowanie płukanek jamy ustnej oraz leczenie miejscowe,
- podczas leczenia obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek prowadzącej do zgonu),
- w trakcie terapii mogą wystąpić zmiany w wynikach badań laboratoryjnych: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, stężenia glukozy i lipidów we krwi, a także zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby neutrofilii i płytek krwi, w związku z czym należy monitorować wyniki badań krwi podczas trwania leczenia,
- podczas terapii należy unikać stosowania szczepionek zawierających żywe drobnoustroje chorobotwórcze,
- zastosowanie leku wobec kobiet w ciąży może prowadzić do potencjalnych uszkodzeń płodu [63], [64].

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki do najczęstszych (występujących z częstością co najmniej 5%) działań niepożądanych stopnia 3/4 towarzyszących terapii ewerolimusem należały: zapalenie śluzówki jamy ustnej i biegunka. Do najczęstszych (występujących z częstością co najmniej 3%) laboratoryjnych działań niepożądanych stopnia 3/4 należały: hiperglikemia, limfopenia, niedokrwistość, hipofosfatemia, zwiększenie aktywności alkalicznej fosfatazy, neutropenia, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, hipokaliemia, trombocytopenia.

Zgon raportowano u 7. pacjentów w grupie badanej przyjmującej ewerolimus i 1. pacjenta w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Przyczyny zgonu z powodu działań niepożądanych w grupie przyjmującej ewerolimus były następujące: ostra niewydolność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie akcji serca, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, sepsa oraz zgon z nieustalonych przyczyn. W fazie otwartej badania (w której pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia ewerolimusem) raportowano 3 dodatkowe przypadki zgonów z następujących przyczyn: hipoglikemia i zatrzymanie akcji serca u pacjenta z guzem insulinowym, zawał serca i zastoinowa niewydolność serca u drugiego chorego oraz nagły zgon u trzeciego. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 20% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus i 6% chorych w grupie przyjmującej placebo. Zmiany schematu leczenia (opóźnienia lub redukcje dawki leku lub placebo) były konieczne u 61% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus i 29% chorych w grupie przyjmującej placebo. Infekcje oportunistyczne w populacji pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi obejmowały: reaktywację wirusowego zapalenia wątroby typu B

(będącą przyczyną zgonu), zakażenia prątkowe, inwazyjną aspergilozę. Zapalenie płuc obserwowano u 11% chorych (1,7% w stopniu nasilenia 3/4) [65].

7.1.4. Raporty o działaniach niepożądanych ACS (ang. *American Cancer Society*) [66]

Everolimus; trade/other name(s): Afinitor®, RAD001 [66]

Poniżej przedstawiono możliwe działania niepożądane towarzyszące leczeniu ewerolimusem:

- działania niepożądane występujące często: owrzodzenie ust, nudności, biegunka, wysypka skórna, osłabienie, zmęczenie, opuchlizna rąk i stóp, kaszel, skrócenie oddechu, niedokrwistość, trombocytopenia, leukopenia, hiperglikemia, hipercholesterolemia, nieprawidłowe wyniki badań oceniających funkcjonowanie wątroby lub nerek;
- działania niepożądane występujące z mniejszą częstością: uszkodzenie płuc, ból głowy, zaburzenia smaku, utrata apetytu, wymioty, krwawienie z nosa, infekcje, gorączka, ból stawów lub mięśni, suchość skóry, problemy ze snem;
- działania niepożądane występujące rzadko: suchość w ustach, ból brzucha, utrata masy ciała, hiperglikemia, poważny krwotok, uszkodzenie nerek, drgawki, nagromadzenie płynów w okolicy płuc, zmiany w obrębie paznokci, nadciśnienie, reakcje alergiczne, prawdopodobne, wyższe ryzyko kolejnego nowotworu w przyszłości, zgon z powodu uszkodzenia płuc, infekcji, uszkodzenia nerek lub innych przyczyn [66].

7.1.5. Raporty o działaniach niepożądanych zidentyfikowane w innych bazach

Opracowanie *Prescrire* [67] opierające się na danych pochodzących z EMA i FDA podkreśla występowanie wielu działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem, do których zaliczono m. in.: zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje (w tym oportunistyczne), reakcje skórne, krwawienia, schorzenia płucne (infekcyjne oraz nieinfekcyjne), zaburzenia żołądkowo-jelitowe, hematologiczne, metaboliczne, jak również schorzenia ze strony nerek (w tym ostra niewydolność nerek) i wątroby [82], [84]. Autorzy podają, iż podczas badania klinicznego, w którym ewerolimus stosowany był w terapii nowotworów neuroendokrynnych trzustki [1]-[19], około 3% pacjentów zmarło z powodu występujących działań niepożądanych, 40,7% doświadczyło poważnych działań niepożądanych (vs 25,6% w grupie placebo), podczas gdy 20,1% chorych leczonych ewerolimusem przerwało terapię z powodu nadmiernej toksyczności leczenia (względem 5,9% pacjentów w grupie przyjmującej placebo) [84]. W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu leku do obrotu raportowano 26 przypadków zakrzepicy żył głębokich [67].

7.1.6. Raporty o działaniach niepożądanych Health Canada, Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb, Thompson Micromedex®

Na stronach internetowych: *Health Canada* (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex®* (www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus).

7.2. Inne źródła danych (badania RCT dotyczące stosowania ewerolimus w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi)

W dodatkowej ocenie bezpieczeństwa przedstawiono dane dotyczące oceny profilu bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi [nowotwór: jelita cienkiego (52%), płuc (10%), okrężnicy (6,5%), trzustki (6%), wątroby (4%), inny (21%)], u których w ciągu 12. miesięcy przed randomizacją nastąpiła progresja choroby. Dane pochodzą z randomizowanej, podwójnie zamaskowanej próby klinicznej III fazy badania o akronimie RADIANT-2, w której 429 pacjentów zrandomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej ewerolimus w dawce 10 mg, podawany doustnie raz na dobę, w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem (ang. *Long-Acting Repeatable, LAR*) podawanym domięśniowo w dawce 30 mg raz na 28 dni (N=216) oraz do grupy kontrolnej przyjmującej placebo wraz z długodziałającym oktreotydem podawanym domięśniowo w dawce 30 mg raz na 28 dni (N=213). Pacjenci w obydwu grupach otrzymywali również analogi somatostatyny w ramach najlepszego leczenia wspomagającego. Modyfikacje dawki były przeprowadzane w celu minimalizacji występujących działań niepożądanych. Pacjenci z grupy kontrolnej, u których nastąpiła progresja choroby potwierdzona przez badaczy mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu. W badaniu klinicznym [68]-[81] ewerolimus podawany był doustnie w dawce 10 mg na dobę, co zgodne jest ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61].

Na podstawie przeprowadzonych analiz wykazano, że **stosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem jest istotnie statystycznie mniej bezpieczne (p<0,05) od podania placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem**, w zakresie takich punktów końcowych jak:

- **działania niepożądane:**
 - ciężkie, w stopniu nasilenia 3/4 oraz 1-4: działania niepożądane ogółem;

- w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w stopniu 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
- w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nieokreślonym: wysypka;
- w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), hipokaliemia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie płuc, tachykardia;
- w stopniu nasilenia 1-4 oraz w każdym stopniu nasilenia: nudności (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), wymioty, kaszel;
- w każdym stopniu nasilenia oraz 3/4 stopniu nasilenia: infekcje, utrata masy ciała (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), trombocytopenia, hiperglikemia, zdarzenia ze strony układu oddechowego;
- w każdym stopniu nasilenia: zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, świąd, astenia (nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
- w każdym stopniu nasilenia i stopniu nasilenia 1-4 oraz 3/4: anemia (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), duszność;
- w stopniu nasilenia 1-4: obrzęk;
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca, konieczność redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, jakakolwiek oraz dwukrotna lub ponad dwukrotna konieczność zmiany schematu leczenia [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79], [80],
- **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, duszności, anemia, hipokaliemia, hiperglikemia, trombocytopenia;
 - w każdym stopniu nasilenia: biegunka, obrzęk obwodowy, nudności, wysypka, wymioty, zmniejszenie apetytu, kaszel, utrata masy ciała, astenia, gorączka, zaburzenia smaku, świąd, krwawienie z nosa, aftowe zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, suchość skóry;
 - w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie, odwodnienie [81];
- **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**
 - działania niepożądane ogółem, infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane związane z układem oddechowym [80], [81].

Wyniki przeprowadzonych analiz wykazały **brak statystycznie istotnych różnic** ($p > 0,05$) **między stosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w zakresie takich punktów końcowych jak:**

- **działania niepożądane:**

- w stopniu nasilenia 3/4: wysypka, zaburzenia smaku, anemia (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy), utrata masy ciała (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy), zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, wymioty, świąd, niedomykanie zastawki serca, kaszel;
- w każdym stopniu nasilenia i nieokreślonym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca);
- w stopniu nasilenia 3/4 oraz poważnym stopniu nasilenia: biegunka (w stopniu nasilenia 3/4 dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca);
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4 i stopniu nieokreślonym: nudności (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy);
- ciężkie: trombocytopenia, śródmiąższowa choroba płuc;
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: astenia (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy);
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 1-4 i 3/4: ból brzucha, ból głowy;
- w stopniu nasilenia 1-4: zmęczenie/złe samopoczucie;
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (nie podano okresu obserwacji), zgon z powodu działań niepożądanych, konieczność jednokrotnej zmiany schematu leczenia, przerwanie leczenia [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79].

- **działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**

- w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, obrzęk obwodowy, nudności, wysypka, wymioty, zmniejszenie apetytu, kaszel, utrata masy ciała, astenia, gorączka, zaburzenia smaku, aftowe zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych;
- w każdym stopniu nasilenia: zmęczenie, wzdęcia, odwodnienie, zapalenie nosogardzieli;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: ból brzucha, ból głowy, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, zaparcia, zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, nadciśnienie, ból górnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy [81];

- **ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem:**

- działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, niepożądane ogólne i działania w miejscu podania, działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, działania niepożądane sercowe, działania niepożądane związane z układem nerwowym, działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi, działania niepożądane związane z układem naczyniowym, działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym, zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania, zaburzenia endokryne, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (łącznie z cystami i polipami), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, zaburzenia ze

strony skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiczne, zaburzenia ze strony ucha i błędnika, zaburzenia ze strony oka zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi [80], [81].

7.3. Podsumowanie dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu opiera się głównie na wynikach trzech randomizowanych, podwójnie zaślepionych, badań klinicznych III fazy, kontrolowanych placebo, w których ewerolimus stosowany był w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami oraz w terapii skojarzonej ewerolimusem i eksemestanem kobiet po menopauzie z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych, wcześniej leczonych letrozolem lub anastrozolem [61]. W leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki najczęściej występowały następujące działania niepożądane: zapalenie śluzówki jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk, ból brzucha, nudności, gorączka, ból głowy, natomiast w terapii raka nerkowokomórkowego z przerzutami: zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje, astenia, zmęczenie, kaszel, biegunka. Ponadto w leczeniu podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego dodatkowo obserwowano występowanie (z częstością co najmniej 30%): infekcji górnych dróg oddechowych, zapalenia zatok, zapalenia ucha środkowego [63], [64], [65]. Do działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem, które występują u co najmniej 2% pacjentów należą również: niedokrwistość, hiperglikemia, trombocytopenia, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc [62].

W badaniu klinicznym III fazy dotyczącym terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki w grupie przyjmującej ewerolimus, zgon z powodu działań niepożądanych raportowano u 7. pacjentów z następujących przyczyn: ostra niewydolność nerek, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie akcji serca, niewydolność wątroby, zapalenie płuc, sepsa oraz zgon z nieustalonych przyczyn. W dalszej fazie badania, w której pacjenci przyjmowali tylko ewerolimus, raportowano 3 dodatkowe przypadki zgonów z następujących przyczyn: hipoglikemia i zatrzymanie akcji serca, zawał serca i zastoinowa niewydolność serca oraz nagły zgon. Działania niepożądane prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 20% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus i 6% chorych w grupie przyjmującej placebo [65], natomiast poważne działania niepożądane u odpowiednio 40,7% oraz 25,6% chorych [67].

Na stronach internetowych: *Health Canada* (www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php), *Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb* (www.lareb.nl) oraz *Thompson Micromedex*®

(www.micromedex.com) nie odnaleziono informacji w zakresie działań niepożądanych związanych z podaniem produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus).

Wyniki badania randomizowanego o akronimie RADIANT-2 wskazują, iż w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, zastosowanie ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem okazało się mniej bezpieczne od podawania placebo w skojarzeniu z oktreotydem, zwiększając istotnie statystycznie ($p < 0,05$) ryzyko wystąpienia m. in.: działań niepożądanych ogółem, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki, zmęczenia, infekcji (wyniki badania o akronimie RADIANT-2) [68]-[81]. Należy jednak podkreślić, że wyniki raportowane w tym badaniu dotyczą szerszej niż analizowana populacja (pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki stanowili zaledwie około 6% włączonej do badania RADIANT-2 populacji chorych). Ponadto, wyniki podano ogółem dla całej populacji badanej bez podania wyników raportowanych w zależności od rodzaju nowotworu neuroendokrynnego.

8. Opracowania (badania) wtórne

8.1. Wstęp

W wyniku przeglądu medycznych baz danych, odnaleziono i omówiono 51 opracowań (badań) wtórnych [82]-[132], które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. W ramach niniejszej analizy zostały omówione opracowania (badania) wtórne, będące: przeglądami systematycznymi [88]-[90], raportami HTA [82]-[86] i analizą zbiorczą [87]. Z uwagi na odnalezienie niewielkiej liczby przeglądów systematycznych dotyczących zastosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu, zdecydowano się rozszerzyć analizę opracowań (badań) wtórnych o odnalezione przeglądy niesystematyczne [91]-[132].

W niniejszej analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w zidentyfikowanych opracowaniach (badaniach) wtórnych, które dotyczą skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Zestawienie opracowań (badań) wtórnych (ich charakterystyka oraz najważniejsze wyniki i wnioski) znajduje się w Aneksie do niniejszego opracowania.

8.2. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowane są zarówno klasyczne metody leczenia, do których zaliczyć należy: zabiegi chirurgiczne, zastosowanie leków cytotoksycznych, stosowanie analogów somatostatyny oraz w terapii przerzutów do wątroby zabiegi embolizacji naczyń wątrobowych. Spośród nowych metod leczenia wprowadzane są inhibitory angiogenezy (bewacyzumab, talidomid, endostatyna), nowe analogi somatostatyny (w tym znakowane izotopami), nowe leki cytotoksyczne, leki alkilujące (streptozocyna i temozolomid), inhibitory receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych (do których należy sunitynib, imatynib, sorafenib) i inhibitory kinazy mTOR (ewerolimus) [82]-[132].

Wprowadzenie ewerolimusu i sunitynybu do leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki stało się istotnym przełomem w ich terapii. Oba leki zostały przebadane w randomizowanych próbach klinicznych III fazy, w których porównywano je z placebo. Badanie o

akronimie RADIANT-3 dotyczyło zastosowania ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym [1]-[19], natomiast badanie o numerze A1681111 obejmowało zastosowanie sunitynibu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym [20]-[28] w terapii wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Wyniki powyższych badań wykazały, iż zarówno ewerolimus jak i sunitynib prowadzą do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo. Żaden z leków nie prowadził jednak do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia całkowitego. Oba leki charakteryzował akceptowalny profil bezpieczeństwa; podanie sunitynibu związane było z występowaniem takich działań niepożądanych jak: biegunka, nudności, neutropenia i nadciśnienie, podczas gdy terapii ewerolimusem towarzyszyły: zapalenie jamy ustnej, anemia i hiperglikemia. Na podstawie wyników powyższych badań, wiosną 2011 roku FDA zaaprobowała oba preparaty w terapii progresywnych, nieresekcyjnych nowotworów neuroendokrynych trzustki. We wrześniu 2011 roku oba leki były już zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej do leczenia progresywnych nowotworów neuroendokrynych trzustki [82]-[132].

Dodatkowo ewerolimus stosowany w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem wykazał również efektywność w leczeniu nowotworów neuroendokrynych w innym badaniu klinicznym III fazy (o akronimie RADIANT-2) [68]-[81]. Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają, iż populacja nowotworów neuroendokrynych jest zróżnicowana i wymagane są dalsze badania w celu jednoznacznego określenia grupy pacjentów odnoszących największe korzyści z zastosowanego leczenia. W subpopulacji pacjentów z przerzutowym rakowiakiem nie obserwowano istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania ewerolimusu i sunitynibu względem placebo [82]-[132].

9. Dyskusja

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET, ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2-10% nowotworów tego narządu [170].

Częstość występowania guzów neuroendokrynnych szacuje się na 4-12 przypadków na 1 000 000 populacji, natomiast w badaniach autopsyjnych stanowią one około 1% [169]. Nowotwory neuroendokryne trzustki można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**. W ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania, co niesie za sobą konieczność usprawnienia metod diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie nowotworów [154].

Spśród wykorzystywanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki terapii należy podkreślić znaczącą rolę analogów somatostatyny oraz terapii celowanych. Stosowanymi obecnie w terapii guzów neuroendokrynnych (w tym guzów trzustki) analogami somatostatyny są oktreotyd – dostępny w dawkach 10, 20 i 30 mg, podawany domięśniowo co 3-4 tygodnie oraz lanreotyd stosowany w dawkach 60, 90 i 120 mg, podawany co 4-6 tygodni podskórnie. W grupie leków zaliczanych do terapii celowanej, w odniesieniu do leczenia nowotworów neuroendokrynnych trzustki największą rolę odgrywają ewerolimus (inhibitor kinazy mTOR) i sunitynib (inhibitor kinaz tyrozynowych). Skuteczność leków wykazana została w randomizowanych badaniach klinicznych [1]-[19], [20]-[28], a ich wprowadzenie stało się przełomem w terapii nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

W dniu 5 maja 2011 roku Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (FDA) zaaprobowała stosowanie ewerolimusu (Afinitor®) w analizowanym wskazaniu – leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [65].

W wyniku przeglądu medycznych baz danych **odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania ewerolimusu w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu** - badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19]. Nie odnaleziono badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupa kontrolną) porównujących **bezpośredniego stosowanie ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu; odszukano jednak jedno randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania sunitynibu w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC, potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem w analizowanym wskazaniu** (badanie

o numerze A6181111) [20]-[28]. Powyższe randomizowane badania kliniczne były badaniami typu *superiority*, mającymi wykazać przewagę zastosowanej technologii wnioskowanej nad placebo. Według klasyfikacji doniesień naukowych były to badania eksperymentalne z randomizacją (podtyp IIA). **W skali GRADE ich metodyka została oceniona wysoko, a w skali Jadad badanie o akronimie RADIANT-3 uzyskało 4 punkty**, natomiast badanie o numerze A6181111 **3 punkty** (ze względu na brak informacji o metodzie randomizacji). **Wiarygodność wyników randomizowanych badań klinicznych oceniono jaką wysoką** (ze względu na zastosowanie randomizacji i podwójnego maskowania, ocenę pierwszorzędną punktów końcowych oraz duże liczebności włączonych pacjentów, uwzględniając analizowane schorzenie jako chorobę rzadką).

Populacja pacjentów w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 [1]-[19], stanowiącym podstawę niniejszej analizy, dotyczącym stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym **cehuje się wysoką reprezentatywnością w odniesieniu do populacji pacjentów, u których lek ten będzie stosowany**. Reprezentatywność populacji włączonej do randomizowanego badania dotyczącego porównania sunitynibu z placebo jest średnia, ze względu na fakt, iż do badania włączono jedynie pacjentów z wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki [20]-[28].

W randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do opracowania, dotyczącym porównania ewerolimusu z placebo [1]-[19], **lek podawany był doustnie w dawce 10 mg na dobę, co jest zgodne ze schematem dawkowania przedstawionym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor®** [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159]. W badaniu dozwolone były redukcje dawki ewerolimusu w przypadku wystąpienia nadmiernej toksyczności zastosowanego leczenia, co również jest zgodne ze schematem dawkowania podanym w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor® [61]. Zatem, **reprezentatywność interwencji wnioskowanej w uwzględnionym badaniu klinicznym [1]-[19], można uznać za wysoką, ze względu na testowanie efektywności klinicznej zalecanych dawek oraz na możliwość ich dostosowania do potrzeb pacjentów**. Należy podkreślić, że w badaniu [20]-[28] sunitynib został również zastosowany w dawce zalecanej w terapii nowotworów neuroendokrynnych trzustki (37,5 mg na dobę) [174].

Podstawą niniejszej analizy stały się wyniki randomizowanej próby klinicznej III fazy o akronimie RADIANT-3, w której ewerolimus w dawce 10 mg stosowany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym porównywany był z grupą kontrolną przyjmującą

placebo. Pacjenci w obydwu grupach przyjmowali dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające (ang. *Best Supportive Care*; BSC), obejmujące stosowanie różnych leków z przewagą analogów somatostatyny u około 40% pacjentów [1]-[19].

Wyniki badania o akronimie RADIANT-3 wykazały wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby o 6,4 miesiąca wskutek zastosowania ewerolimusu w porównaniu z placebo, w terapii nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Należy podkreślić, iż populacja pacjentów włączonych do analizowanej próby klinicznej stanowi grupę chorych o niekorzystnym rokowaniu. U wszystkich chorych włączonych do badania nastąpił nawrót choroby pomimo zastosowanego wcześniej leczenia przy użyciu chemioterapii, radioterapii czy wykorzystania analogów somatostatyny. Oznacza to, iż w grupie chorych, u których stosowane wcześniej metody leczenia nowotworów neuroendokrynnych trzustki zawiodły, zastosowanie ewerolimusu prowadziło do 65% redukcji ryzyka progresji choroby lub zgonu z powodu progresji choroby w porównaniu z placebo [1]-[19].

W badaniu o akronimie RADIANT-3, w analizowanym okresie obserwacji mediana czasu przeżycia całkowitego nie została osiągnięta. Nie wykazano różnic pomiędzy grupą przyjmującą ewerolimus i placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Należy zauważyć, iż w badaniu, pacjenci z grupy przyjmującej placebo, w przypadku wystąpienia progresji choroby w trakcie trwania badania mieli możliwość rozpoczęcia leczenia ewerolimusem, co znacznie utrudnia ocenę wpływu zastosowanego leczenia na parametr przeżycia całkowitego [1]-[19]. Należy podkreślić, że pomimo braku wykazania różnic w zakresie przeżycia całkowitego w wyniku stosowania ewerolimusu względem placebo w badaniu o akronimie RADIANT-3, **wyniki uzyskane w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby zostały uznane jako klinicznie istotne** [82].

Badanie o akronimie RADIANT-3 było trzecim z kolei badaniem z serii prób klinicznych mających na celu ocenę stosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych nowotworów (ang. *The RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors*). We wcześniejszym, randomizowanym badaniu klinicznym III fazy o akronimie RADIANT-2 ewerolimus stosowany w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem (ang. *Long-Acting Repeatabe, LAR*) porównywany był z placebo stosowanym w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (do których zaliczono również nowotwór neuroendokrynną trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81]. Wyniki tej próby klinicznej, **przeprowadzonej w populacji pacjentów z nowotworami m. in. płuc, jelit, trzustki i wątroby również wykazały istotną statystycznie przewagę ewerolimusu nad placebo** w analizowanym schorzeniu, **wydłużając istotnie statystycznie czas**

przeżycia wolnego od progresji choroby. Podobnie jak w badaniu o akronimie RADIANT-3 nie obserwowano różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia całkowitego [68]-[81].

W analizowanym badaniu o akronimie RADIANT-3 **zastosowanie ewerolimusu prowadziło również do istotnego statystycznie zmniejszenia rozmiarów guza i unormowania stężenia biochemicznych markerów choroby nowotworowej** (m.in. chromograniny A i neurospecyficznej enolazy). Uzyskane wyniki wskazują, iż zwiększone początkowe stężenie chromograniny A i neurospecyficznej enolazy mogą stanowić czynniki prognostyczne, w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [4].

Retrospektywna analiza wyników uzyskanych w badaniach II fazy, w których ewerolimus stosowany był w analizowanej populacji, potwierdziła, iż zwiększone stężenie początkowe chromograniny A i neurospecyficznej enolazy stanowi ważny czynnik prognostyczny pozwalający wnioskować o efektach klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Istotne obniżenie początkowo zwiększonego stężenia powyższych markerów, pozwala wnioskować o skuteczności zastosowanego leczenia w analizowanej populacji pacjentów [40].

Wyniki analizy wieloczynnikowej wskazują ponadto, iż znaczące czynniki prognostyczne w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby, w analizowanym wskazaniu stanowią oprócz zastosowanego leczenia (ewerolimus vs placebo) również ocena stanu zdrowia według WHO i występowanie przerzutów do wątroby [17].

Wyniki badania o akronimie RADIANT-3 potwierdzają również wcześniejsze obserwacje dotyczące wpływu szlaków regulowanych przez kinazę mTOR na rozwój nowotworów neuroendokrynnych trzustki [1]. Kinaza mTOR należy do grupy kinaz treoninowych, zaangażowanych w regulację wzrostu i przeżycia komórek. W wielu typach nowotworów kinaza mTOR wykazuje nadmierną aktywność, a zaburzenia szlaków wewnątrzkomórkowych regulowanych przez kinazę mTOR wiąże się z progresją nowotworu i skróceniem przeżycia całkowitego chorych [99].

Profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu został dobrze poznany w terapii innych niż guzy neuroendokrynne trzustki rodzajów nowotworów. W analizowanej populacji pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym trzustki, pomimo znacząco dłuższego okresu ekspozycji na ewerolimus niż w innym badaniu III fazy przeprowadzonym w populacji pacjentów z rakiem nerki, ryzyko wystąpienia

działań niepożądanych było zbliżone [179]. Zbliżony profil bezpieczeństwa ewerolimusu obserwowano również w leczeniu raka piersi [61].

W analizowanej populacji chorych z nowotworami neuroendokrynnymi raportowano 1,5-2-krotnie wyższe ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych w porównaniu z innymi wskazaniami onkologicznymi, w których stosowany jest ewerolimus [82]. W obu badaniach o akronimach RADIANT-2 i RADIANT-3 do najczęściej występujących działań niepożądanych w grupie przyjmującej ewerolimus należały: zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, nudności, utrata apetytu, zaburzenia smaku, anemia, spadek masy ciała, obrzęki obwodowe, bóle głowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, osłabienie, wymioty, świąd, trombocytopenia i krwawienie z nosa. Spośród najczęściej raportowanych ciężkich działań niepożądanych w grupie leczonej ewerolimusem wymienić należy: ból brzucha, gorączkę i zapalenie płuc [1]-[19], [68]-[81].

Zapalenie płuc jest jednym z działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem i występowało istotnie statystycznie częściej w 3. stopniu nasilenia w grupie przyjmującej ewerolimus niż placebo, podobnie jak infekcje o 3. stopniu nasilenia. Powyższe działania niepożądane wraz z zapaleniem jamy ustnej i śluzówki jamy ustnej są jednymi z ważniejszych klinicznie działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ewerolimusu, które jednakże łatwo poddają się leczeniu [82].

Działania niepożądane towarzyszące leczeniu ewerolimusem były przewidywalne, w większości o łagodnym stopniu nasilenia i odwracalne. Większość pacjentów pomimo występujących działań niepożądanych kontynuowała leczenie ewerolimusem, natomiast w przypadku konieczności przerwania terapii z powodu nadmiernej toksyczności leku występujące działania niepożądane szybko ustępowały [82].

Nie obserwowano również zwiększonego ryzyka toksyczności leczenia ewerolimusem w subpopulacjach pacjentów wyodrębnionych na podstawie rasy czy płci, jak również w subpopulacji starszych pacjentów, co wskazuje na brak konieczności zachowania szczególnej ostrożności w leczeniu określonych grup pacjentów [82]. Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w subpopulacji pacjentów japońskich wykazała nieco wyższą częstość płucnych działań niepożądanych, co autorzy publikacji referencyjnej przypisują jednak większej dbałości lekarzy w Japonii o diagnozę schorzeń płucnych [14].

Celem niniejszej analizy było również porównanie efektywności klinicznej stosowania ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu. Sunitynib jest doustnym inhibitorem licznych kinaz tyrozynowych (ale nie wpływa na regulację aktywności kinazy mTOR), wykazującym aktywność

przeciwnowotworową w leczeniu guzów neuroendokrynych trzustki [20]-[28]. W wyniku przeglądu medycznych baz danych nie zidentyfikowano jednak żadnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) umożliwiających przeprowadzenie bezpośredniego porównania technologii wnioskowanej (ewerolimus) z refundowaną technologią opcjonalną (sunitynib). Zidentyfikowano 1 randomizowane badanie kliniczne dotyczące bezpośredniego porównania sunitynibu w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nowotworów endokrynych trzustki (badanie numerze A6181111 [20]-[28]), które potencjalnie mogło posłużyć do porównania pośredniego analizowanych leków z uwzględnieniem placebo jako wspólnego komparatora [1]-[19] vs [20]-[28]. Jednakże z powodu dużych różnic pomiędzy badaniami o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28] (dotyczących m. in.: początkowej charakterystyki pacjentów włączonych do badania, okresu obserwacji) przeprowadzenie porównania pośredniego okazało się niemożliwe. W niniejszej analizie **przedstawiono** jednak **wyniki pośredniego porównania ewerolimusu względem sunitynibu w oparciu o opracowanie (badanie) wtórne**, w którym dokonano takiego porównania na podstawie wyników badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] oraz o numerze A6181111 [20]-[28], z uwzględnieniem danych od indywidualnych pacjentów, które zostały ponownie przeliczone w celu zminimalizowania różnic pomiędzy analizowanymi badaniami [29]-[30] (opisane również w referencji [31]). Ponadto, przedstawiono również wyniki porównania bezpośredniego sunitynibu względem placebo w analizowanym wskazaniu, co jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, na podstawie którego w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej należy przedstawić porównanie przedstawienia wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic [156].

Przeprowadzone porównanie pośrednie wykazało porównywalną skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [29]-[30], [31]. Należy jednak podkreślić, iż uzyskane wyniki opierają się na analizie bardzo nielicznych punktów końcowych, a przeprowadzone porównanie charakteryzują liczne ograniczenia. Z drugiej strony, wyniki randomizowanego badania klinicznego o numerze A6181111 [20]-[28] porównującego sunitynib w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC są zbliżone do wyników próby klinicznej o akronimie RADIANT-3 [1]-[19]. W badaniu o numerze A6181111 wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC wynosiło 5,9 miesiąca (w badaniu o akronimie RADIANT-3 ewerolimus wydłużał przeżycie wolne od progresji choroby o 6,4 miesiąca), w obu badaniach nie wykazano również różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Należy podkreślić, że próba kliniczna o numerze A6181111 została przedwcześnie zakończona ze

względu na wykazaniu wyższego ryzyka zgonu i poważnych działań niepożądanych w grupie przyjmującej placebo, jak również różnicy w przeżyciu wolnym od progresji choroby w wyniku zastosowania sunitynibu względem placebo [20]-[28].

Wyniki badań o niższej wiarygodności dostarczające informacji na temat praktyki klinicznej (informacje pochodzące z nierandomizowanych badań klinicznych i opisów przypadków) potwierdzają skuteczność kliniczną i akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, również tych które uległy progresji pomimo zastosowanej wcześniej systemowej chemioterapii (wyniki pierwszego z serii badań o akronimie RADIANT-1) [32]-[36]. Skuteczność kliniczna ewerolimusu raportowana była zarówno w przypadku stosowania leku w dawce 5 jak i 10 mg na dobę [37]-[39], co jest ważne, z uwagi na fakt, iż w przypadku nadmiernej toksyczności ewerolimusu, zalecaną dawkę leku można zmniejszyć z 10 do 5 mg, zgodnie z informacjami przedstawionymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor® [61].

Trwające badania I fazy mają na celu ocenę efektywności klinicznej zastosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu w skojarzeniu z innymi lekami: pasyreotydem [42]-[44] i temozolomidem [41]. Jak dotąd brak dowodów klinicznych na ewentualne zwiększenie aktywności przeciwnowotworowej w wyniku równoczesnego zastosowania ewerolimusu i sunitynibu w terapii guzów neuroendokrynnych trzustki [1].

Należy również podkreślić **istotne korzyści płynące z zastosowania ewerolimusu w populacji pacjentów z guzami insulinowymi**. Odnalezione opisy przypadków wskazują, iż w tej grupie pacjentów **zastosowanie ewerolimusu okazało się skuteczne nie tylko w zakresie aktywności przeciwnowotworowej, ale również z odniesieniem do normalizacji stężenia glukozy we krwi**. Wynika to z faktu, iż w grupie chorych z guzami insulinowymi występują częste i trudne do opanowania epizody hipoglikemii. Ponieważ jednym z działań niepożądanych towarzyszących stosowaniu ewerolimusu jest hiperglikemia, zastosowanie tego leku u pacjentów z ze zmniejszonym stężeniem glukozy we krwi prowadzi do wyrównania stężenia glukozy we krwi [45]-[49].

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ewerolimusu potwierdza, że profil bezpieczeństwa leku stosowanego w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest zbliżony do tego obserwowanego w populacji chorych na: raka nerkowokomórkowego z przerzutami, raka piersi, podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego i naczyniakomięśniakotłuszczaka nerki i stwardnienia guzowego, a więc w innych wskazaniach onkologicznych [61], [63], [64], [65]. Zbiorcza ocena profilu bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w różnych wskazaniach wykazała, że podczas terapii ewerolimusem najczęściej występują: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka,

zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, trombocytopenia, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc [62].

Leczenie nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) stanowi duże wyzwanie terapeutyczne. Jak dotąd niewiele jest skutecznych opcji terapeutycznych w tym wskazaniu, a większość leków chemioterapeutycznych jest nieskuteczna w leczeniu guzów neuroendokrynych, powodując dodatkowo liczne działania niepożądane [68]-[81]. **Autorzy opracowań (badań) wtórnych podkreślają, iż wprowadzenie ewerolimusu i sunitynibu do leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki stało się znaczącym przełomem w ich terapii.** Podkreślają podobne wyniki dotyczące skuteczności obu leków wykazane w randomizowanych badaniach klinicznych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa; sunitynib związany był z występowaniem takich działań niepożądanych jak: biegunka, nudności, neutropenia i nadciśnienie, podczas gdy terapii ewerolimusem towarzyszyły: zapalenie jamy ustnej, anemia i hiperglikemia [82]-[132].

Podsumowując, ewerolimus jest jedną z niewielu opcji terapeutycznych dostępnych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki. Skuteczność ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (oraz innych typach nowotworów neuroendokrynych) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, została potwierdzona w randomizowanych badaniach klinicznych kontrolowanych placebo. Profil bezpieczeństwa leku był akceptowalny, działania niepożądane towarzyszące stosowaniu ewerolimusu występowały głównie w łagodnym stopniu nasilenia, co pozwala na długotrwałe stosowanie leku w terapii przeciwnowotworowej. Należy podkreślić, iż pomimo niewielkiego rozpowszechnienia choroby, którą są nowotwory neuroendokryne trzustki liczebność populacji w głównym badaniu, w którym oceniano efektywność kliniczną stosowania ewerolimusu w analizowanym schorzeniu była duża (ponad 400 pacjentów), co zwiększa wiarygodność uzyskanych wyników. Wyniki wtórnych analiz opartych na danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych wskazują na zbliżoną efektywność ewerolimusu i sunitynibu w analizowanym wskazaniu.

10. Ograniczenia analizy klinicznej

Ograniczenia analizy

1. Brak możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego (brak badań klinicznych) pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, jak również porównania pośredniego powyższych opcji terapeutycznych ze względu na zbyt duże różnice w metodyce i sposobie przeprowadzenia uwzględnionych badań klinicznych – brak wystarczającej homogeniczności obu zidentyfikowanych badań do przeprowadzenia wiarygodnego porównania pośredniego (szczegóły: patrz Aneks rozdz. 14.4.).

2. Odnalezienie tylko jednego randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19].

3. Randomizowane badanie o akronimie RADIANT-2 dotyczyło porównania ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (tylko niewielki odsetek włączonych pacjentów cierpiał na nowotwór neuroendokrynną trzustki – 6%). Stąd, ponieważ obejmowało nie w pełni zgodną z analizowaną populacją uwzględnione zostało jedynie w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa. Ponadto, w badaniu o akronimie RADIANT-2 ocena efektywności klinicznej zastosowanego w badaniu leczenia wynika nie tylko z oceny efektów klinicznych stosowania ewerolimusu, ale również m.in. z wpływu długodziałającego oktreotydu, co jednak zostało zminimalizowane przez porównanie z grupą kontrolną również otrzymującą długodziałający oktreotyd [68]-[81].

4. Wyniki porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem w analizowanym wskazaniu przedstawiono w oparciu o dane zaprezentowane w opracowaniu (badaniu) wtórnym [29]-[30], (opisane również w referencji [31]). Przeprowadzone porównanie opierało się na danych uzyskanych od indywidualnych pacjentów uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych, które zostały ponownie przeliczone z uwzględnieniem początkowych różnic w charakterystyce populacji włączonych do badań. Dużym ograniczeniem przeprowadzonego porównania pośredniego była niewielka liczba ocenianych punktów końcowych zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa.

Dodatkowo, autorzy tego porównania do ograniczeń przeprowadzonej analizy zaliczyli:

- brak możliwości porównania pomiędzy badaniami w zakresie następujących działań niepożądanych, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej ewerolimus względem placebo, a które nie były raportowane w badaniu z zastosowaniem sunitynibu: hiperglikemia, infekcje, zapalenie płuc, świąd,
- przeprowadzona weryfikacja pacjentów względem początkowej charakterystyki mogła nie uwzględniać czynników ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych,
- badania zaprojektowano w celu wykrycia różnic w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby w obrębie pojedynczych badań, stąd niewielka moc statystyczna badań do wykrycia różnic pomiędzy nimi w zakresie działań niepożądanych [29]-[30], [31].

5. W badaniu o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] pacjenci z grupy kontrolnej, u których nastąpiła potwierdzona progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimus, co znacząco utrudnia ocenę punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite w zależności od zastosowanego leczenia.

6. Nie udało się odnaleźć badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których ewerolimus byłby oceniany względem placebo w analizowanym wskazaniu, a które pozwoliłyby na potwierdzenie wyników uzyskanych w randomizowanych badaniach w praktyce klinicznej. Ocenę efektywności praktycznej ewerolimus udało się jednak przeprowadzić w oparciu o odnalezione wyniki badań bez grupy kontrolnej [32]-[44] oraz opisy przypadków [45]-[49].

7. W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.

Ograniczenia badań klinicznych uwzględnionych w analizie

1. Do ograniczeń metodyki randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC oraz sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu należały:

- brak opisu metody randomizacji i podania okresu obserwacji oraz niewielka liczebność próby (poniżej 100 osób na grupę) w badaniu o numerze A1681111 [20]-[28] ,
- poszczególne badania różniły się oceną w skali *Jadad*; badanie o akronimie: RADIANT-3 [1]-[19] uzyskało odpowiednio 4 punkty, natomiast badanie o numerze A6181111 [20]-[28] 3 punkty.

2. W badaniach o akronimach RADIANT-3 [1]-[19] i RADIANT-2 [68]-[81] oraz numerze A1681111 [20]-[28] pacjenci otrzymywali dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające, w ramach którego mogły być stosowane różne leki podawane w różnych dawkach i schematach (należy jednak podkreślić, iż autorzy badania podali, że w momencie włączenia do badań nie było różnic pomiędzy

grupami w odniesieniu do stosowania leków w ramach najlepszego leczenia wspomagającego - w związku z czym niniejsze ograniczenie nie powinno mieć większego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników).

3. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przeprowadzane były zarówno przez badaczy jak i przez centralny komitet oceniający; różnice pomiędzy tymi ocenami utrudniają interpretację uzyskanych wyników.

3. W części referencji [9], [10], [15], [18], [19], [81] włączonych do analizy klinicznej nie podano informacji dotyczącej okresu obserwacji, w jakim zebrano przedstawione wyniki, co uniemożliwiło wytlumaczenie rozbieżności dotyczących ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych raportowanych we włączonych referencjach.

4. W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu [1]-[19] nie oceniano jakości życia pacjentów, stanowiącej bardzo istotny parametr oceny przez pacjentów zastosowanego leczenia.

5. W badaniach [1]-[19], [68]-[81] dozwolone były redukcje dawki ewerolimusu w przypadku wystąpienia nadmiernej toksyczności zastosowanego leczenia.

6. Uwzględnione w niniejszej analizie randomizowane badania kliniczne porównywały ewerolimus z placebo lub sunitynib z placebo były, zatem badaniami typu *superiority*.

7. Badanie o numerze A1681111 [20]-[28] zostało przedwcześnie zakończone ze względu na wykazaniu wyższego ryzyka zgonu i poważnych działań niepożądanych w grupie przyjmującej placebo, jak również wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania sunitynibu względem placebo [20]-[28], co utrudnia interpretację uzyskanych w badaniu wyników (wcześniejsze zakończenie badania z powodu pozytywnych efektów klinicznych może być losowym wynikiem a osiągnięte różnice pomiędzy grupami leczenia mogą być przeszacowane).

8. W badaniu o numerze A1681111 [20]-[28] wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oparto na uciętych (cenzurowanych) danych; w związku z faktem, iż duża liczba pacjentów żyła w momencie przeprowadzenia cenzurowania, nie osiągnięto mediany dla przeżycia całkowitego, co mogło obciążać wyniki w porównywanych grupach i wpłynąć na oszacowanie wartości HR.

Pomimo powyższych ograniczeń, wiarygodność wyników porównań oceniono jako wysoką, ze względu na ocenę pierwszorzędowych punktów końcowych w analizowanych badaniach (przeżycia wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite) oraz dużą liczebność pacjentów włączonych do głównego badania (RADIANT-3) mając na uwadze fakt, iż nowotwór neuroendokryny trzustki jest rzadkim schorzeniem, w związku z czym populację liczącą 410 chorych należy traktować jako dużą. Badania uzyskały wysoką lub średnią ocenę w skali *Jadad* oraz wysoką ocenę ich metodologii w skali GRADE. Ocena profilu bezpieczeństwa przeprowadzona została w szerokim zakresie, obejmując ryzyko wystąpienia licznych działań niepożądanych podejrzewanych o związek i niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem.

Autorzy raportu rozważyli każde ograniczenie występujące w badaniach referencyjnych i uzgodnili, że zidentyfikowane ograniczenia nie przeszkadzają w ich włączeniu do analizy rozpatrywanych schematów terapeutycznych.

11. Wnioski końcowe

1. Przeprowadzono **porównanie bezpośrednio ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].

2. **Nie udało się przeprowadzić bezpośredniego (brak badań klinicznych) lub pośredniego (brak wystarczająco homogenicznych badań klinicznych) porównania efektywności klinicznej stosowania ewerolimusu względem sunitynibu** w analizowanym wskazaniu **na podstawie wyników pierwotnych badań klinicznych. Do analizy klinicznej włączono jednak wyniki opracowania (badania) wtórnego, które porównywało pośrednio stosowanie ewerolimusu względem sunitynibu** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, którego autorzy uzyskali dane od indywidualnych pacjentów uczestniczących w randomizowanych badaniach klinicznych, wykorzystane do przeprowadzenia takiego porównania [29]-[30] (opisane również w referencji [31]). Ponadto, przedstawiono również wyniki porównania bezpośredniego sunitynibu względem placebo w analizowanym wskazaniu, co jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, na podstawie którego w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego, jak i pośredniego technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej należy przedstawić porównanie przedstawienia wyników odrębnych badań klinicznych odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz refundowanej technologii opcjonalnej, bez ilościowych wskaźników różnic [156].

3. **Ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC okazał się istotnie bardziej skuteczny ($p < 0,05$) w porównaniu do placebo stosowanego w skojarzeniu z BSC** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w odniesieniu do następujących punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej: **przeżycie wolne od progresji choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem; progresja choroby), zwiększenie prawdopodobieństwa uzyskania stabilizacji choroby, zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby**. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do następujących punktów końcowych: przeżycie całkowite,

ryzyko wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby, prawdopodobieństwo uzyskania częściowej i obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Profil bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w dawce 10 mg w skojarzeniu z BSC okazał się istotnie statystycznie mniej korzystny od placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia licznych działań niepożądanych m. in.: działań niepożądanych ogółem, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki, zmęczenia, infekcji, nudności [1]-[19].

4. **Wyniki porównania pośredniego pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu i sunitynibu** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, **przedstawione w opracowaniu (badaniu) wtórnym, opartym na danych pochodzących od indywidualnych pacjentów, wskazują na brak istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi lekami w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego i porównywalny profil bezpieczeństwa ewerolimusu i sunitynibu** w analizowanym wskazaniu [29]-[30], [31]. Uzyskane wyniki dotyczące porównania ewerolimusu względem sunitynibu należy jednak traktować z ostrożnością, ze względu na liczne ograniczenia przeprowadzonego porównania.

Sunitynib stosowany w analizowanym wskazaniu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC wykazywał istotną statystycznie przewagę względem placebo w skojarzeniu z BSC w odniesieniu do: przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego (wyniki uaktualnionej analizy po dwóch dodatkowych latach obserwacji od zakończenia badania wykazały brak istotności statystycznej pomiędzy sunitynibem i placebo w zakresie przeżycia całkowitego) [28], zmniejszenia ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby (zgon lub progresja choroby ogółem; progresja choroby), zmniejszenia ryzyka zgonu, zwiększenia prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej i częściowej odpowiedzi na leczenie, zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby. Nie obserwowano istotnych statystycznie ($p > 0,05$) różnic pomiędzy analizowanymi grupami w zakresie: ryzyka wystąpienia zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby, prawdopodobieństwa uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby jak również oceny jakości życia w zakresie większości analizowanych parametrów (sunitynib prowadził jednak do istotnego statystycznie pogorszenia jakości życia związanej z wystąpieniem biegunki oraz bezsenności).

Sunitynib podawany w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC zwiększał istotnie statystycznie ($p < 0,05$) w porównaniu z placebo w skojarzeniu z BSC ryzyko wystąpienia

licznych działań niepożądanych m. in.: biegunki, nudności, zmiany koloru włosów, zapalenia jamy ustnej, neutropenii, nadciśnienia [20]-[28].

5. Na podstawie wyników badań o niższej wiarygodności można potwierdzić skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Dodatkowo w badaniach o niższej wiarygodności wykazano skuteczność ewerolimusu stosowanego zarówno w dawce 5 jak i 10 mg na dobę oraz jego korzystny wpływ na normalizację stężenia glukozy we krwi u pacjentów z guzami insulinowymi [32]-[49]. Profil bezpieczeństwa ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki jest akceptowalny [32]-[36], [37]-[39].

6. Wyniki i wnioski autorów opracowań (badań) wtórnych oceniających skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ewerolimusu w analizowanym wskazaniu [82]-[132] oraz publikacji włączonych do dodatkowej oceny bezpieczeństwa [61]-[67] są zgodne z wynikami i wnioskami niniejszej analizy.

7. W randomizowanym badaniu klinicznym włączonym do opracowania, dotyczącym porównania ewerolimusu z placebo [1]-[19], lek podawany był doustnie w dawce 10 mg na dobę, co zgodne jest ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Afinitor® [61] oraz zgodne z dawkowaniem zaproponowanym w projekcie programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [159]. Podobnie, w badaniu dotyczącym porównania sunitynyb z placebo [20]-[28], lek podawany był zgodnie ze schematem dawkowania przedstawionym w ChPL Sutent® (doustnie w dawce 37,5 mg) [174].

8. **Podsumowując,** ewerolimus stosowany w dawce 10 mg jest skuteczny w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii jest akceptowalny. Wyniki wtórnych analiz opartych na danych pochodzących z randomizowanych prób klinicznych wskazują na zbliżoną efektywność ewerolimusu i sunitynyb w analizowanym wskazaniu.

12. Bibliografia

A. Pierwotne badania kliniczne

Badania o wysokiej wiarygodności

Everolimus + BSC vs placebo + BSC [badanie o akronimie RADIANT-3]

- [1] Yao JC, Shah MH, Ito T i wsp. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med.* 2011 Feb; 364(6):514-23.
- [2] Yao JC, Shah MH, Ito T i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). *Ann Oncol.* 2010; 21(suppl.8):viii4; abstract LBA9.
- [3] de Vries E, Anthony LB, Siders L i wsp. Effect of everolimus treatment on Chromogranin A, Neuron-Specific Enolase, Gastrin and Glucagon Levels in patients with advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Phase III RADIANT-3 Study Results. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl; abstract 10624).
- [4] de Vries E., Anthony L., Sideris L. i wsp. Effect of Everolimus Treatment on Chromogranin A, Neuron-Specific Enolase, Gastrin, and Glucagon Levels in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Phase III RADIANT-3 Study Results. Presented at the 2011 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3–7, 2011; Chicago, Illinois.
- [5] Strosberg JR, Lincy J, Winkler RE i wsp. Everolimus in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Updated Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Trial (RADIANT-3). *J Clin Oncol.* 2011; 29(15 suppl. 1; abstract 4009).
- [6] Strosberg J.R., Lincy J., Winkler R.E., et al. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3). Presented at the 2011 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3–7, 2011; Chicago, Illinois.
- [7] Lombard-Bohas, van Cutsem E, Capdevila J i wsp. Updated survival and safety data from RADIANT-3: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *European Multidisciplinary Cancer Congress*, 23–27 September 2011, Stockholm, Sweden.
- [8] Shah MH, Ito T, Lombard-Bohas C i wsp. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3). *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl 4; abstract 158).
- [9] Snyder K, Ison G. Everolimus; Federal Drug Agency (FDA) Presentation, 12 April 2011.
- [10] McGrath LF. Afinitor (everolimus). Novartis Oncology.
- [11] Strimpakos AS, Syrigos KN, Wasif Saif M. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Novel Agents. Highlights from the 2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. *J Pancreas* 2011; 12(2):117-9.
- [12] Shah MH, Lombard-Bohas C, Ito T i wsp. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Impact of somatostatin analog use on progression-free survival in the RADIANT-3 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(Suppl.): abstract 4010.
- [13] Pommier RF, Wolin EM, Panneerselvam A i wsp. Impact of prior chemotherapy on progression-free survival in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Results from the RADIANT-3 trial. *J Clin Oncol.* 2011; 29(Suppl.): abstract 4103.
- [14] Ito T, Okusaka T, Ikeda M i wsp. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. *Jpn J Clin Oncol.* 2012 Oct; 42(10):903-11.
- [15] Ito T, Okusaka T, Ikeda M i wsp. Everolimus versus placebo in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Japanese subgroup analysis of RADIANT-3. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl 4; abstract 289).

- [16] Hörsch D., Kocha W., Lincy J. i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3): updated safety results. *Endocrine Abstracts* (2011) 26 P79.
- [17] Hobday T, Capdevila J, Saletan S, i wsp. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Multivariate analysis of progression-free survival from the RADIANT-3 trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e21091).
- [18] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510068?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=8>; grudzień 2012.
- [19] A randomized double-blind phase III study of everolimus 10 mg/d plus best supportive care (BSC) versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *Clinical Trial Results Database, Novartis*. <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4703>; grudzień 2012.

Sunitynib + BSC vs placebo + BSC [badanie o akronimie A1681111] (potencjalnie przydatne do porównania pośredniego)

- [20] Raymond E, Dahan L, Raoul JL i wsp. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011; 364(6):501-513.
- [21] Raymond E, Raoul JL, Niccoli P i wsp. Phase III, randomized, double-blind trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, well-differentiated pancreatic islet cell tumours. *Ann Oncol*. 2009; Suppl.7:11; abstract 0013.
- [22] Oncology Drugs Advisory Committee FDA: Sunitinib; Federal Drugs Agency (FDA) Presentation, 12 April 2011.
- [23] US FDA drugs and biologics Advisory Committee Meetings: Today's Headline: Favorable Vote for Pfizer's Sutent with Call for Additional Data; Thomson Reuters, 2011.
- [24] Wachter K. Sunitinib doubles PFS of pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncology Report* 2010; March-April(18).
- [25] Raymond E., Niccoli-Sire P., Bang Y., i wsp. Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No:127.
- [26] Niccoli P., Raoul J., Bang Y., i wsp. Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol* 2010; 28(15 Suppl):4000.
- [27] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?term=nct00428597&rank=1>; grudzień 2012.
- [28] Vinik A., Van Cutsem E., Niccoli P., i wsp. Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr 4118).

Referencje dotyczące porównania pośredniego everolimus vs sunitynib

- [29] Signorovitch J, Swallow E, Kantor E i wsp. Overall survival with everolimus, sunitinib, and placebo for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. *J Clin Oncol*. 2012; 30(suppl.4; abstract 237).
- [30] Signorovitch J, Analysis Group Inc prepared for Novartis. Everolimus versus sunitynib for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A matched Indirect Comparison of RADIANT-3 and A6181111; May 2011 (materiały dostarczone przez Zamawiającego).
- [31] AWMSG secretariat assessment report (full submission) Advice No. 2112 Everolimus (Afinitor®) 10 mg tablets.

Badania o niższej wiarygodności

Badanie o akronimie RADIANT-1

- [32] Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E i wsp.: Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2010; 28(1):69-76.

- [33] Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E i wsp. A phase II trial of daily oral RAD001 (everolimus) in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (NET) after failure of cytotoxic chemotherapy. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium; Abstract No122.
- [34] Yao J., Van Cutsem E., Lombard-Bohas C. i wsp. Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as BioMarkers for everolimus efficacy in patients with Advanced pancreatic neuroendocrine tumors after failure of chemotherapy. Annals of Oncology 2009 Vol 20, Suppl 7, (abstract O-0012).
- [35] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00363051?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=4>; grudzień 2012.
- [36] An open label, stratified, single-arm phase II study of RAD001 in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET) after failure of cytotoxic chemotherapy. Clinical Trial Results Database, Novartis. <http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4563>; grudzień 2012.

Badanie o akronimie MDACC US-52

- [37] Yao JC, Phan AT, Chang DZ i wsp. Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a phase II Study; J Clin Oncol. 2008; 26(26):4311-8.
- [38] Yao JC, Phan AT, Jacobs C i wsp. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 178.
- [39] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00113360?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=16>, grudzień 2012.

Inne badania

- [40] Yao JC, Pavel ME, Phan AT i wsp. Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as Prognostic Markers in Patients with Advanced pNET Treated with Everolimus. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(12):3741-9.
- [41] Kulke M, Blaszkowsky LS, Zhu AX i wsp. Phase I/II study of everolimus (RAD001) in combination with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 223.
- [42] Chan JS, Ryan DP, Fuchs C i wsp. Phase I study of pasireotide (SOM230) in combination with everolimus (RAD001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET). ASCO GI Symposium 2010; Abstract 238.
- [43] Chan JS, Ryan DP, Fuchs C i wsp. Updated results of a phase I study of pasireotide (SOM230) in combination with everolimus (RAD001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET). J Clin Oncol. 2011; 29(suppl); abstract 4120).
- [44] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00804336?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=7>, grudzień 2012.

Opisy przypadków

- [45] Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC i wsp. Glycemic Control in Patients with Insulinoma Treated with Everolimus. N Engl J Med. 2009; 360(2):195-197.
- [46] Mpanaka I., Antoniou S., Kanakis G. i wsp. Treatment of patients with metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic tumors with RAD001(EVEROLIMUS). Endocrine Abstracts (2011) 26 P81.
- [47] Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH i wsp. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. Oncologist 2011; 16(6):783-7.
- [48] Ferrer-García JC, Tolosa-Torréns M, Hernando-Meliá C i wsp. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. Endocr Pract. 2011; 17(2):e17-20.
- [49] Ong GS, Henley DE, Hurley D i wsp. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol. 2010; 162(5):1001-8.

B. Badania nieopublikowane

- [50] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01374451?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=1>; grudzień 2012.
- [51] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01229943?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=2>; grudzień 2012.
- [52] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00576680?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=3>; grudzień 2012.
- [53] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00942682?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=5>; grudzień 2012.
- [54] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01204476?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=6>; grudzień 2012.
- [55] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00843531?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=13>; grudzień 2012.
- [56] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01263353?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=14>; grudzień 2012.
- [57] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01524783?term=RADIANT&rank=5>; grudzień 2012.
- [58] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01590199?term=%28Afinitor+OR+everolimus%29+AND+%28pancreatic+neuroendocrine+tumor+OR+pNET%29&rank=60>; grudzień 2012.
- [59] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01603004?term=NCT01603004&rank=1>; grudzień 2012.
- [60] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01648465?term=NCT01648465&rank=1>; grudzień 2012.

C. Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa

EMA

- [61] Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor®.
- [62] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa dotyczące produktu leczniczego Afinitor®.

FDA

- [63] AFINITOR (everolimus) tablets for oral administration Initial U.S. Approval: 2009_2011.
- [64] [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s017lbl.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=\(Afinitor%20OR%20everolimus\)%20AND%20\(pancreatic%20neuroendocrine%20tumor%20OR%20pancreas%20neuroendocrine%20tumor\)&utm_content=5](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s017lbl.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=(Afinitor%20OR%20everolimus)%20AND%20(pancreatic%20neuroendocrine%20tumor%20OR%20pancreas%20neuroendocrine%20tumor)&utm_content=5); grudzień 2012.
- [65] <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm254392.htm> ACS; grudzień 2012.

American Cancer Society

- [66] <http://www.cancer.org/Treatment/TreatmentsandSideEffects/GuidetoCancerDrugs/everolimus>; grudzień 2012.

Inne bazy

- [67] Everolimus 10 mg and pancreatic neuroendocrine tumours: many adverse effects and uncertain benefit. *Prescrire Int.* 2012 Oct; 21(131):234.

Everolimus + oktreotyd vs placebo + oktreotyd [badanie o akronimie RADIANT-2]

- [68] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2011; 378:2005-12.
- [69] Pavel M, Peeters M, Hörsch D i wsp. Everolimus + octreotide LAR vs placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter

- phase III trial (RADIANT-2). Presented at the 8th Annual ENETS Conference, 9–11 March 2011, Lisbon, Portugal (poster nr C86).
- [70] Baudin E, Wolin E, Castellano D i wsp. Effect of Everolimus + Octreotide LAR Treatment on Chromogranin A and 5-Hydroxyindoleacetic Acid Levels in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors: Phase III RADIANT-2 Study Results. Annual meeting of the ASCO; June 3-7, 2011; Chicago, Illinois; poster 19.
- [71] Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus+octreotide LAR vs placebo+octreotide LAR in patients with advanced Neuroendocrine Tumors (NET) (RADIANT-2). *Ann Oncol.* 2010; 21(suppl.8):viii4; abstract LBA8.
- [72] Yao JC, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. Everolimus plus octreotide LAR (E+O) versus placebo plus octreotide LAR (P+O) in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-2). *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl 4; abstract 159).
- [73] Wolin EM, Fazio N, Saletan S i wsp. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors: Analysis by primary tumor site from RADIANT-2. *J Clin Oncol.* 2011; 29(suppl; abstract 4075).
- [74] Yao JC, Hainsworth JD, Wolin EM i wsp. Multivariate analysis including biomarkers in the phase III RADIANT-2 study of octreotide LAR plus everolimus (E+O) or placebo (P+O) among patients with advanced neuroendocrine tumors (NET). *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl 4; abstract 157).
- [75] Gross D., Sideris L., Jehl V. i wps. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus + octreotide LAR versus placebo + octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET) (RADIANT-2): updated safety result. *Endocrine Abstracts* (2011) 26 P78.
- [76] Baudin E., Wolin E.M., Castellano D.E., i wsp. Effect of everolimus plus octreotide LAR treatment on chromogranin A and 5-hydroxyindoleacetic acid levels in patients with advanced neuroendocrine tumors: Phase III RADIANT-2 study results. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 10527).
- [77] Ruszniewski P., Tomassetti P., Saletan S. i wsp. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors: Multivariate analysis of progression-free survival from the RADIANT-2 trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr e21084).
- [78] Anthony L.B., Peeters M., Hainsworth J.D. i wsp. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Effect of prior somatostatin analog therapy on progression-free survival in the RADIANT-2 trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4078).
- [79] Yao J.C., Ricci S., Winkler R.E. i wsp. Everolimus plus octreotide LAR versus placebo plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumors (NET): Updated safety and efficacy results from RADIANT-2. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4011).
- [80] <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00412061?term=NCT00412061&rank=1>; grudzień 2012.
- [81] A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III study in patients with advanced carcinoid tumor receiving Sandostatin LAR[®] Depot and RAD001 10 mg/d or Sandostatin LAR[®] Depot and placebo. Clinical Trial Results Database, Novartis. <http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4723>; grudzień 2012.
- D. Opracowania (badania) wtórne**
- [82] Raport oceniający EPAR, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500115282.pdf, grudzień 2012.
- [83] National Horizon Scanning Centre. Everolimus (RAD-001) for advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours Birmingham: National Horizon Scanning Centre (NHSC). Horizon Scanning Technology Briefing. 2008.
- [84] FDA Briefing Document Oncologic Drugs Advisory Committee Meeting; Afinitor[®] (everolimus); 2011.
- [85] [http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM256370.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=\(Afinitor%2](http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM256370.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=(Afinitor%2)

- OOR%20everolimus)%20AND%20(pancreatic%20neuroendocrine%20tumor%20OR%20pancreas%20neuroendocrine%20tumor)&utm_content=1, grudzień 2012.
- [86] Ujeyl M. Everolimus (Afinitor®) for the treatment of unresectable or metastatic neuroendocrine tumours of pancreatic origin. *Horizon Scanning in Oncology* Nr. 024, December 2011.
- [87] Novartis Oncology; Afinitor® for treatment of progressive, advanced neuroendocrine tumors; November 2011.
- [88] Lebowich D, Thomas G, Lane HA i wsp. Research and innovation in the development of everolimus for oncology. *Expert Opin Drug Discovery* 2011; 6(3):323-338.
- [89] Faivre S, Sablin MP, Dreyer C i wsp. Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2010; 39(4):811-26.
- [90] Öberg KE. The Management of Neuroendocrine Tumours: Current and Future Medical Therapy Options. *Clin Oncol.* 2012; 24(4):282-293.
- [91] Miljković MD, Girotra M, Abraham RR i wsp. Novel medical therapies of recurrent and metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(1):9-18.
- [92] Goldstein R, Meyer T. Role of everolimus in pancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(11):1653-65.
- [93] Wiedenmann B, Pavel M, Kos-Kudla B. From targets to treatments: a review of molecular targets in pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology* 2011; 94(3):177-90.
- [94] Chan HY, Grossman AB, Bukowski RM. Everolimus in the treatment of renal cell carcinoma and neuroendocrine tumors. *Adv Ther* 2010; 27(8):495-511.
- [95] Kulke MH, Bendell J, Kvols L i wsp. Evolving diagnostic and treatment strategies for pancreatic neuroendocrine tumors. *J Hematol Oncol* 2011; 4:29.
- [96] Oberstein PE, Saif MW. Novel Agents in the Treatment of Unresectable Neuroendocrine Tumors Highlights from the "2011 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA; June 3-7, 2011. *J Pancreas* 2011; 12(4):358-361.
- [97] Yim KL. Role of biological targeted therapies in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Endocrine* 2011; 40: 181-186.
- [98] Oberstein PE, Wasif Saif M. Safety and efficacy of everolimus in adult patients with neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights: Oncol.* 2012; 6:41-51.
- [99] Dasanu CA, Majumder S, Gopal S i wsp.: Emerging therapeutic options for advanced enteropancreatic neuroendocrine tumors; *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13(4):461-471.
- [100] Fazio N, Cinieri S, Lorusso K i wsp. Biological targeted therapies in patients with advanced enteropancreatic neuroendocrine carcinomas, *Cancer Treat Rev.* 2010; 36(Suppl.3):S87-94.
- [101] Yuan R, Kay A, Berg WJ i wsp. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol Oncol.* 2009; 2:45.
- [102] Chan JA, Kulke MH. Progress in the treatment of neuroendocrine tumors. *Curr Oncol Rep.* 2009; 11(3):193-199.
- [103] Öberg K. Neuroendocrine tumors of the digestive tract: impact of new classifications and new agents on therapeutic approaches. *Curr Opin Oncol.* 2012 Apr 15. [Epub ahead of print].
- [104] Walter T, Brixi-Benmansour H, Lombard-Bohas C i wsp. New treatment strategies in advanced neuroendocrine tumours. *Dig Liver Dis.* 2012; 44(2):95-105.
- [105] Borders EB, Bivona C, Medina PJ. Mammalian target of rapamycin: biological function and target for novel anticancer agents. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(24):2095-2106.
- [106] Phan AT. Metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Placing current findings into perspective. *Cancer Treat Rev.* 2012 Mar 26. [Epub ahead of print].
- [107] Saif MW. Pancreatic Neoplasm in 2011: An Update. *J Pancreas* 2011; 12(4):316-321.
- [108] Alsamarai S, Libutti SK, Saif MW. Updates in Pancreatic Neuroendocrine Carcinoma Highlights from the "2010 ASCO Annual Meeting". Chicago, IL, USA. June 4-8, 2010. *J Pancreas* 2010; 11(4):336-340.
- [109] Auernhammer CJ, Göke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut.* 2011; 60(7):1009-21.

- [110] Bousquet C, Lasfargues C, Chalabi M i wsp. Clinical review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(3):727-37.
- [111] Dimou AT, Syrigos KN, Saif MW. Neuroendocrine Tumors of the Pancreas: What's New. Highlights from the "2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". Orlando, FL, USA. January 22-24, 2010. *J Pancreas* 2010; 11(2):135-138.
- [112] Gu P, Wu J, Newman E i wsp. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumors of gastroesophageal and pancreatic origin. *Int J Hepatol.* 2012; 2012:131659.
- [113] de Herder WW, van Schaik E, Kwekkeboom D i wsp. New therapeutic options for metastatic malignant insulinomas. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011; 75(3):277-84.
- [114] Yao JC. Neuroendocrine tumors. Molecular targeted therapy for carcinoid and islet-cell carcinoma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2007; 21(1):163-72.
- [115] Yao JC, Hoff PM. Molecular targeted therapy for neuroendocrine tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2007; 21(3):575-81.
- [116] Oberstein PE, Remotti H, Saif MW i wsp. Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Entering a New Era. Highlights from the "2012 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium". San Francisco, CA, USA. January 19-21, 2012. *J Pancreas* 2012; 13(2):169-173.
- [117] Chan JA, Kulke MH. New treatment options for patients with advanced neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol.* 2011; 12(2):136-48.
- [118] Dong M, Phan AT, Yao JC. New strategies for advanced neuroendocrine tumors in the era of targeted therapy. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(7):1830-6.
- [119] Hörsch D, Grabowski P, Schneider CP i wsp. Current treatment options for neuroendocrine tumors. *Drugs Today (Barc).* 2011; 47(10):773-86.
- [120] Öberg KE. Gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Ann Oncol.* 2010; 21(Suppl.7):vii72-80.
- [121] Eriksson B. New drugs in neuroendocrine tumors: Rising of new therapeutic philosophies? *Curr Opin Oncol.* 2010; 22(4):381-386.
- [122] Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin. *Endocr Relat Cancer* 2010; 17(1):R75-90.
- [123] Reidy-Lagunes D, Thornton R. Pancreatic Neuroendocrine and Carcinoid Tumors: What's New, What's Old, and What's Different? *Curr Oncol Rep.* 2012; 14(3):249-56.
- [124] Öberg KE. Management of neuroendocrine tumors: current and future therapies. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2011; 6(1):49-62.
- [125] Chan JA, Kulke MH. Emerging therapies for the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. *Expert Opin Emerging Drugs* 2007; 12(2):253-270.
- [126] Strosberg JR, Kvols LK. A review of the current clinical trials for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16(2):219-224.
- [127] Jungmayr P. Neuroendocrine tumors: New therapy approach with octreotide and everolimus. *Deutsche Apotheker Zeitung* 2009; 149(17):46-47.
- [128] Capdevila J, Tabernero J. A shining light in the darkness for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Discov.* 2011 Aug; 1(3):213-21.
- [129] Naraev BG, Strosberg JR, Halfdanarson TR i wsp. Current status and perspectives of targeted therapy in well-differentiated neuroendocrine tumors. *Oncology.* 2012; 83(3):117-27.
- [130] Zhou C, Zhang J, Zheng Y i wsp. Pancreatic neuroendocrine tumors: a comprehensive review. *Int J Cancer.* 2012 Sep 1; 131(5):1013-22.
- [131] Reidy-Lagunes DL. Systemic therapy for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: an update. *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Jun 1; 10(6):777-83.
- [132] Benavent M, de Miguel MJ, Garcia-Carbonero R. New targeted agents in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Target Oncol.* 2012 Jun; 7(2):99-106.

E. Publikacje wykluczone z analizy klinicznej

- [133] Blay JY. Updating progress in sarcoma therapy with mTOR inhibitors. *Ann Oncol.* 2011; 22(2):280-7.
- [134] Garcia-Carbonero R, Capdevila J, Crespo-Herrero G i wsp. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Ann Oncol.* 2010; 21(9):1794-803.
- [135] Vignot S, Faivre S, Aguirre D i wsp. mTOR-targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives. *Ann Oncol.* 2005; 16(4):525-37.
- [136] Kulke MH, Siu LL, Tepper JE i wsp. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol.* 2011; 29(7):934-43.
- [137] Klümper HJ, Queiroz KC, Spek CA i wsp. mTOR inhibitor treatment of pancreatic cancer in a patient With Peutz-Jeghers syndrome. *J Clin Oncol.* 2011; 29(6):e150-3.
- [138] Capdevila J, Diez Miranda I, Obiols G i wsp. Control of carcinoid syndrome with everolimus. *Ann Oncol.* 2011; 22(1):237-9.
- [139] Javle MM, Shroff RT, Xiong H i wsp. Inhibition of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in advanced pancreatic cancer: results of two phase II studies. *BMC Cancer.* 2010; 10:368.
- [140] Wolpin BM, Hezel AF, Abrams T i wsp. Oral mTOR inhibitor everolimus in patients with gemcitabine-refractory metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol.* 2009; 27(2):193-8.
- [141] Tanaka C, O'Reilly T, Kovarik JM i wsp. Identifying optimal biologic doses of everolimus (RAD001) in patients with cancer based on the modeling of preclinical and clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic data. *J Clin Oncol.* 2008; 26(10):1596-602.
- [142] Fischer L, Mehrabi A, Büchler MW. Neuroendocrine tumors of the duodenum and pancreas. Surgical strategy. *Chirurg.* 2011; 82(7):583-90.
- [143] Boudreaux JP, Klimstra DS, Hassan MM i wsp. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. *Pancreas* 2010; 39(6):753-66.
- [144] Casciano R, Chulikavit M, Perrin A i wsp. Cost-effectiveness of treating patients with advanced progressive pancreatic neuroendocrine tumor with everolimus versus sunitinib in the United States. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl.4; abstract 226).
- [145] Casciano R, Chulikavit M, Sriprasert M i wsp. Health plan budget impact of introducing everolimus for treatment of advanced progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. *J Clin Oncol.* 2012; 30(suppl.4; abstract 229).
- [146] Auernhammer C.J., Göke B. Medical treatment of gastrinomas. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119(19-20):609-615.
- [147] Gilbert JA, Adhikari LJ, Lloyd RV i wsp. Molecular markers for novel therapies in neuroendocrine (carcinoid) tumors. *Endocr Relat Cancer.* 2010; 17(3):623-36.
- [148] http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2010_afinitor_125809-eng.pdf, maj 2012.
- [149] Deeks ED, Raymond E. Sunitinib: in advanced, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumors. *BioDrugs.* 2011; 25(5):307-16.
- [150] Delbaldo C, Faivre S, Dreyer C i wsp. Sunitinib in advanced pancreatic neuroendocrine tumors: latest evidence and clinical potential. *Ther Adv Med Oncol.* 2012; 4(1):9-18.
- [151] Hubner RA, Valle JW. Sunitinib for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2011; 11(12):1817-27.
- [152] Hentic O, Dreyer C, Zappa M i wsp. Response evaluation using RECIST and Choi criteria in patients with well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) treated with sunitinib or everolimus. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr e14660).
- [153] Paulson AS, Bergsland EK. Systemic therapy for advanced carcinoid tumors: where do we go from here? *J Natl Compr Canc Netw.* 2012 Jun 1; 10(6):785-93.

F. Inne publikacje wykorzystane w opracowaniu

- [154] Wytoczne oceny technologii medycznych HTA, www.aotm.gov.pl, grudzień 2012.
- [155] Wytoczne Cochrane Collaboration, www.cochrane.org, grudzień 2012.
- [156] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012. w sprawie minimalnych wymagań jakie muszą spełniać analizy zawarte w uzasadnieniu wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego oraz wniosku o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- [157] Gajewski P, Jaeschke R, Brożek J. Podstawy EBM czyli medycyny opartej na danych naukowych dla lekarzy i studentów medycyny. Medycyna Praktyczna. 2008.
- [158] Analiza Problemu Decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, opracowana przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp.k.
- [159] Program Afinitor w pNET (materiał dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny).
- [160] Deeks JJ., Altman DG., Bradburn MJ., Statistical methods for examining heterogeneity and combining results from several studies in metaanalysis. In: Egger M, Smith GD, Altman DG, eds. Systematic Reviews in Health Care: Meta-Analysis in Context. London, England: BMJ Publishing Group; 2001:285–312.
- [161] Ben W. V., Nina Buscemi Yuanyuan Liang and Manisha Witmans. Comparison of Meta-Analytic Results of Indirect, Direct, and Combined Comparisons of Drugs for Chronic Insomnia in Adults: A Case Study. Med Care 2007;45: S166–S172.
- [162] Fujian S., Douglas G Altman, Anne-M.G., Jonathan J. D., Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ 2003;326:472 (<http://www.bmj.com/cgi/content/full/326/7387/472/DC1>).
- [163] Bucher HC., Guyatt GH, Griffith LE. et al. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997;50:683–691.
- [164] Wells G.A., Sultan S.A., Chen L., Khan M., Coyle D. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparisons in Meta-Analysis. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
- [165] Song F., Altman D.G., Glenny A.M., Deeks J.J. Validity of indirect comparison for estimating efficacy of competing interventions: empirical evidence from published meta-analyses. BMJ. 2003 Mar 1; 326(7387): 472.
- [166] Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A. Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym. Onkologia Kliniczna, 2011, tom 7, nr 2, 49-57.
- [167] Jarzab B., Handkiewicz Junak D. Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji w sieci guzów neuroendokrynnych. Guzy neuroendokrynne – część I, Medycyna Praktyczna, 2010.
- [168] Franek E. Hormonalnie czynne neuroendokrynne guzy trzustki, Przegląd Gastroenterologiczny, 2006: 1 (1): 22-28.
- [169] Kos-Kudła B., Borowska M. Diagnostyka biochemiczna i obraz kliniczny guzów neuroendokrynnych. Problemy medycyny nuklearnej, 2007, 21 (41, 42): 7-14.
- [170] Krzakowski M., Dziadziuszko R. Fijuth J. et al. Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011.
- [171] Ramage JK., Ahmed A., Ardill J., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). GUT, 2012; 61: 6-32.
- [172] Garcia-Carbonero R., Salazar R., Sevilla I., et al. SEOM clinical guidelines for the guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETS),. Clin Transl Oncol. 2011 Aug; 13 (8): 545-51.
- [173] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Neuroendocrine Tumors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2012.
- [174] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib).

- [175] Kos-Kudła B., Zemczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynologia Polska*, 2006, 2 (57): 174-186.
- [176] Szczebłowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Merk. Lek.*, 2007, XXII, 131, 437.
- [177] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe).
- [178] Wysocka J., Wysocki W., Kruszyna T. Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010r.). *Medycyna Praktyczna Chirurgia*, 2011/04.
- [179] Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, I wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
- [180] Vandermeer B.W., Buscemi N., Liang Y., Witmans M. Comparison of meta-analytic results of indirect, direct, and combined comparisons of drugs for chronic insomnia in adults: a case study. *Med Care*. 2007 Oct; 45(10 Supl 2): S166 - 172.
- [181] Edwards S.J., Clarke M.J., Wordsworth S., Borrill J. Indirect comparisons of treatments based on systematic reviews of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2009 Jun; 63(6): 841 - 854.
- [182] Lu G., Ades A.E. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med*. 2004 Oct 30; 23(20): 3105 - 3124.
- [183] Song F., Glenny A.M., Altman D.G. Indirect comparison in evaluating relative efficacy illustrated by antimicrobial prophylaxis in colorectal surgery. *Control Clin Trials*. 2000 Oct; 21(5): 488 - 497.
- [184] Olakowski M., Wojtyczka A. Diagnostyka nowotworów neuroendokrynnych trzustki. *Gastroenterologia Polska*, 2006, 13 (5): 411-414.
- [185] Jensen RT., Cadiot G., Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology*2012;95:98–119.

13. Spis tabel, schematów

Spis tabel

Tabela 1. Zestawienie publikacji wykorzystanych w ramach analizy klinicznej dotyczącej stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	43
Tabela 2. Charakterystyka randomizowanych badań klinicznych porównujących stosowanie ewerolimusu lub sunitynibu z placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19], [20]-[28] oraz randomizowanego badania klinicznego wykorzystanego w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa [68]-[81].	44
Tabela 3. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym; na podstawie referencji [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], [12], [14], [17], [18], [19].	50
Tabela 4. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [11], [14], [15].	51
Tabela 5. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stosowania dodatkowych terapii [5], [12], [13].	52
Tabela 6. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacjach wyodrębnionych pod względem stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki [4], [6].	54
Tabela 7. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – analiza w subpopulacjach wyodrębnionych na podstawie początkowej charakterystyki populacji włączonej do badania [1], [12].	55
Tabela 8. Wskaźnik 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [2], [8], [19].	57
Tabela 9. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [9], [10], [17], [19].	59
Tabela 10. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [7], [9], [14], [19].	60
Tabela 11. Wskaźnik 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [19].	61
Tabela 12. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [14].	62
Tabela 13. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [9], [14], [18], [19].	63
Tabela 14. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym - analiza w subpopulacji pacjentów japońskich [14].	65

Tabela 15. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1].	66
Tabela 16. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem ^s w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1], [2], [5], [6], [7], [8], [9], [10], [14], [15], [16], [18], [19].	68
Tabela 17. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 15%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [19]^@.	94
Tabela 18. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 1,5%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [18], [19]^.	98
Tabela 19. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [29], [30].	109
Tabela 20. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [29], [30].	110
Tabela 21. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem ewerolimusu w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [30], [31].	111
Tabela 22. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowaniem sunitynibu w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [30], [31].	112
Tabela 23. Odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane stopnia 3/4 w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [31].	113
Tabela 24. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	118
Tabela 25. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	119
Tabela 26. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon lub progresja choroby w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	120
Tabela 27. Mediana przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20], [28].	121
Tabela 28. Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	122
Tabela 29. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił zgon w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	122

Tabela 30. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	123
Tabela 31. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem w grupie badanej otrzymującej sunitynib w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20].	126
Tabela 32. Działania niepożądane zgłoszone w randomizowanych badaniach klinicznych dotyczących zastosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) [61].	136
Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	179
Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).	180
Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania w innych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania: 15.12.2012).	184
Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	186
Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem placebo oraz względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).	187
Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> , w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) i praktycznej stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).	192
Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: <i>PubMed</i> , <i>Embase</i> , <i>Cochrane</i> w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania sunitynibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).	196
Tabela 40. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania ewerolimusu (Afinitor®) oraz komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	205
Tabela 41. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego ewerolimusu względem sunitynibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]-[19], [20]-[28].	213
Tabela 42. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-3 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].	216
Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].	217
Tabela 44. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o numerze A1681111 dotyczącego zastosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].	218
Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o numerze A1681111 dotyczącym zastosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].	219

Tabela 46. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-1 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [32]-[36].	220
Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-1 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [32]-[36].	221
Tabela 48. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie MDACC US-52 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów [37]-[39].	222
Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym o akronimie MDACC US-52 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów [37]-[39].	223
Tabela 50. Charakterystyka analizy zbiorczej opartej na wynikach pierwotnych badań klinicznych, dotyczącej zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów [40].	224
Tabela 51. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego Kulke i wsp. 2010 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z temozolomidem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki [41]*.	225
Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym Kulke i wsp. 2010 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z temozolomidem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki [41]*.	225
Tabela 53. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego Chan i wsp. 2010 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z pasyreotydem w leczeniu zaawansowanych rakowiaków i nowotworów neuroendokrynnych trzustki [42]-[44]*.	226
Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym Chan i wsp. 2010 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z pasyreotydem w leczeniu zaawansowanych rakowiaków i nowotworów neuroendokrynnych trzustki [42]-[44]*.	227
Tabela 55. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-2 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].	228
Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-2 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].	229
Tabela 57. Charakterystyka badań nieopublikowanych [50]-[60].	230
Tabela 58. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [32]-[44].	234
Tabela 59. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [45]-[49].	239
Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79], [80].	241
Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 10%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [81]^@.	250
Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezależne od związku z zastosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 1%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami nisko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [80], [81].	255
Tabela 63. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [82]-[132].	258
Tabela 64. Ocena w skali <i>Jadad</i> dla badań: [1]-[19], [20]-[28], [68]-[81].	267
Tabela 65. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].	268

Tabela 66. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].	269
Tabela 67. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].	270
Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.	271
Tabela 69. Opis arkusza skali <i>Jadad</i> .	271
Tabela 70. Opis skali GRADE.	272
Tabela 71. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.	272
Tabela 72. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.	272
Tabela 73. Formularz ekstrakcji danych z badań.	273

Spis schematów

Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	200
Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem placebo stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	201
Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	202
Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz praktycznej produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	203
Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sunitynibu względem placebo stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie.	204

14. Aneks

14.1. Przegląd medycznych baz danych

Przeprowadzono przeszukania medycznych baz danych odnośnie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w porównaniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

Przeszukanie baz danych przeprowadzono z możliwie dużą czułością, zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [154], *Cochrane Collaboration* [155] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 02.04.2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [156]. W procesie przeszukiwania wybranych medycznych baz danych użyto słów kluczowych pogrupowanych w zależności od obszaru znaczeniowego. W strategii wyszukiwania wykorzystano synonimy zawarte w MeSH (*Medical Subject Reading*) oraz Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*). W trakcie wyszukiwania wykorzystano połączenia słów kluczowych utworzone przy użyciu operatorów logicznych *AND* oraz *OR* (operatory logiki Boole'a) oraz uwzględniono filtry. Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie w postaci ciągu prób wyszukiwania i korekt strategii. Wyszukiwaniem zajmowały się równolegle 2 osoby (J.K., N.W.), a ostateczna strategia była tworzona na drodze uzyskania konsensusu między nimi (w razie niezgodności korzystano z pomocy osoby trzeciej – P.K.). Stopień zgodności między analitykami wynosił około 98%. Wyszukiwanie ograniczono czasowo i zostało ono przeprowadzone w dniu 15.12.2012 (data ostatniego wyszukiwania). Przedział czasowy objęty wyszukiwaniem nie był ograniczony (uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę publikowania).

W pierwszej kolejności poszukiwano istniejących już, niezależnych raportów oceny technologii medycznych (raportów HTA) oraz przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych w bazach: *Medline*, *Embase*, *Centre for Reviews and Dissemination* oraz w *Cochrane Library*. Następnie poszukiwano badań pierwotnych w bazach: *Medline*, *Embase* oraz w *Cochrane Library*. Doniesień naukowych (badań pierwotnych i opracowań wtórnych) szukano także w innych, niż *Medline*, *Embase* i *Cochrane Library*, naukowych bazach danych. Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

14.1.1. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Database of Abstracts of Reviews of Effects*) w celu odnalezienia opracowań (badań) wtórnych, dotyczących produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus), stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukaniu głównych medycznych baz danych: *Medline, Embase, Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych (przeглядów systematycznych, meta-analiz, raportów HTA czy analiz zbiorczych).

Tabela 33. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w celu zidentyfikowania opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<i>((((pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas) OR (pancreas OR pancreatic) OR (langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell) OR (pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet) OR (islet cell) OR (ulcerogenic islet cell) OR (gastrin-producing OR gastrin producing) OR (insulin producing OR insulin-producing) OR (alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell) OR (beta cell OR betta-cell OR beta cell OR beta-cell) OR (b islet cell OR beta islet cell) OR (functioning islet cell) OR (hypoglycemia inducing) OR (hypoglycemizing) OR (diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell) OR (vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing) OR (carcinoid)) AND (tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma)) OR ((neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas) OR (pNET OR pancreatic NET) OR (endocrine pancreas cancer) OR (pancreas island carcinoma) OR (gastrinoma OR gastrinomas) OR (somatostatinoma OR somatostatin producing) OR (insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma) OR (nesidioblastoma OR nesidioblastomas) OR (pancreas insular hyperplasia) OR (glucagonoma OR glucagonomas) OR (glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes) OR (VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas) OR (pancreatic cholera) OR (WDHH) OR (watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA) OR (VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome) OR (argentaffinoma OR argentaffinomas) OR (goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids) OR (malignant carcinoid))</i>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej (ewerolimus)	<i>(everolimus) OR (Affinitor OR Afinitor) OR (Certican) OR (Votubia) OR (Xience OR Xience V) OR (Zortress) OR (40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin OR 40-O-2-hydroxyethyl-rapamycin) OR (nvp rad 001 OR nvp rad001) OR (rad 001a OR rad001a) OR (RAD 001 OR RAD001) OR (sdz rad OR SDZ-RAD OR SDZ RAD)</i>
AND	
Punkty końcowe	<i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w</i>

	<i>bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. Podobnie nie zależano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.</i>
AND	
Rodzaj badań	<i>Baza PubMed: Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews Baza Embase: Humans, Meta-Analysis, Systematic review Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Tabela 34. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: *PubMed, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas)^{1,3} (pancreatic AND neuroendocrine OR neuroendocrine AND (pancreas'/exp OR pancreas))²</i>	5 317	23 482	21
#2	<i>(pancreas OR pancreatic)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas OR pancreatic)²</i>	224 765	1 003 699	643
#3	<i>(langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell)^{1,3} (langerhans AND islet AND (cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND beta AND (cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND 'beta cell')²</i>	36 687	1 616	12
#4	<i>(pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND (cell'/exp OR cell) OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND beta AND (cell'/exp OR cell) OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'beta cell' OR pancreatic AND islet AND (cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND beta AND (cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'beta cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND alpha AND (cell'/exp OR cell) OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alpha cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alfa cell' OR pancreatic AND islet AND alpha AND (cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alpha cell' OR pancreatic AND islet AND alfa AND (cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet)²</i>	49 551	589 834%	42
#5	<i>(islet cell)^{1,3} (islet AND (cell'/exp OR cell))²</i>	51 030	188 609	50

#6	<i>(ulcerogenic islet cell)</i> ^{1,3} (ulcerogenic AND islet AND (cell'/exp OR cell)) ²	34	91	0
#7	<i>(gastrin-producing OR gastrin producing)</i> ^{1,3} (gastrin producing' OR 'gastrin'/exp OR gastrin AND producing) ²	678	829	17
#8	<i>(insulin producing OR insulin-producing)</i> ^{1,3} (insulin'/exp OR insulin AND producing OR 'insulin producing') ²	4 847	6 304	408
#9	<i>(alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell)</i> ^{1,3} (alpha AND (cell'/exp OR cell) OR 'alpha cell' OR alfa AND (cell'/exp OR cell) OR 'alfa cell') ²	282 722	603 567	734
#10	<i>(beta cell OR beta-cell OR beta cell OR beta-cell)</i> ^{1,3} (beta AND (cell'/exp OR cell) OR 'beta cell' OR beta AND (cell'/exp OR cell) OR 'beta cell') ²	269 371	498 087	689
#11	<i>(b islet cell OR beta islet cell)</i> ^{1,3} (b AND islet AND (cell'/exp OR cell) OR beta AND islet AND (cell'/exp OR cell)) ²	23 499	188 587	26
#12	<i>(functioning islet cell)</i> ^{1,3} (functioning AND islet AND (cell'/exp OR cell)) ²	532	1 443	25
#13	<i>(hypoglycemia inducing)</i> ^{1,3} (hypoglycemia'/exp OR hypoglycemia AND inducing) ²	240	2 604	41
#14	<i>(hypoglycemizing)</i> ^{1,3} (hypoglycemizing) ²	40	63	0
#15	<i>(diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell)</i> ^{1,3} (diarrheogenic AND islet AND (cell'/exp OR cell)) ²	92	19	9
#16	<i>(vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing)</i> ^{1,3} (vasoactive AND intestinal AND (peptide'/exp OR peptide) AND (vip'/exp OR vip) OR 'vip secreting' OR vasoactive AND intestinal AND 'peptide producing' OR vasoactive AND intestinal AND (peptide'/exp OR peptide) AND producing) ²	8 503	451	15
#17	<i>(carcinoid)</i> ^{1,3} (carcinoid'/exp OR carcinoid) ²	14 009	18 687	29
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17^{1,3} #1 OR #2 OR #3 OR #4% OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17²	684 707	1 881 000	1 974
#19	<i>(tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma)</i> ^{1,3} (tumor'/exp OR tumor OR 'tumour'/exp OR tumour OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma) ²	3 012 087	3 960 556	7 457
#20	#18 AND #19^{1,2,3}	267 960	498 092	1 016
#21	<i>(neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas)</i> ^{1,3} (neuroendocrine AND (cancer'/exp OR cancer) AND of AND the AND (pancreas'/exp OR pancreas) OR neuroendocrine AND (cancers'/exp OR cancers) AND of AND the AND (pancreas'/exp OR pancreas)) ²	3 295	9 672	11
#22	<i>(pNET OR pancreatic NET)</i> ^{1,3} (pnet OR pancreatic AND net) ²	33 743	3 262	44

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



#23	(<i>endocrine pancreas cancer</i>) ^{1,3} (endocrine AND (pancreas'/exp OR pancreas) AND (cancer'/exp OR cancer)) ²	4 767	90 981	22
#24	(<i>pancreas island carcinoma</i>) ^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND island AND (carcinoma'/exp OR carcinoma)) ²	206	219	8
#25	(<i>gastrinoma OR gastrinomas</i>) ^{1,3} (gastrinoma'/exp OR gastrinoma OR gastrinomas) ²	1 689	2 620	8
#26	(<i>somatostatinoma OR somatostatin producing</i>) ^{1,3} (somatostatinoma'/exp OR somatostatinoma OR 'somatostatin'/exp OR somatostatin AND producing) ²	1 355	1 432	31
#27	(<i>insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma</i>) ^{1,3} (insulinomas OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND (insulinoma'/exp OR insulinoma) OR 'insuloma'/exp OR insuloma) ²	6 114	7 754	8
#28	(<i>nesidioblastoma OR nesidioblastomas</i>) ^{1,3} (nesidioblastoma'/exp OR nesidioblastoma OR nesidioblastomas) ²	7 562	6 454	7
#29	(<i>pancreas insular hyperplasia</i>) ^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND insular AND (hyperplasia'/exp OR hyperplasia)) ²	21	30	0
#30	(<i>glucagonoma OR glucagonomas</i>) ^{1,3} (glucagonoma'/exp OR glucagonoma OR glucagonomas) ²	1 024	1 585	7
#31	(<i>glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes</i>) ^{1,3} (glucagonoma'/exp OR glucagonoma AND (syndrome'/exp OR syndrome) OR 'glucagonoma'/exp OR glucagonoma AND syndromes) ²	943	145	7
#32	(<i>VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas</i>) ^{1,3} (vipoma'/exp OR vipoma OR vipomas OR pancreatic AND (vipoma'/exp OR vipoma) OR pancreatic AND vipomas) ²	542	129	7
#33	(<i>pancreatic cholera</i>) ^{1,3} (pancreatic AND (cholera'/exp OR cholera)) ²	677	228	7
#34	(<i>WDHH</i>) ^{1,3} (wdhh) ²	2	3	7
#35	(<i>watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA</i>) ^{1,3} (watery AND (diarrhea'/exp OR diarrhea) AND with AND hypokalemic AND (alkalosis'/exp OR alkalosis) OR wdha) ²	552	171	7
#36	(<i>VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome</i>) ^{1,3} (vipoma'/exp OR vipoma AND (syndrome'/exp OR syndrome) OR 'verner morrison' AND (syndrome'/exp OR syndrome) OR verner AND morrison AND (syndrome'/exp OR syndrome) OR watery AND (diarrhea'/exp OR diarrhea) AND (syndrome'/exp OR syndrome)) ²	951	1 296	37
#37	(<i>argentaffinoma OR argentaffinomas</i>) ^{1,3} (argentaffinoma OR argentaffinomas) ²	12 484	218	8
#38	(<i>goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids</i>) ^{1,3} (goblet AND (cell'/exp OR cell) AND (carcinoid'/exp OR carcinoid) OR goblet AND (cell'/exp OR cell) AND carcinoids) ²	12 494	74	0
#39	(<i>malignant carcinoid</i>) ^{1,3} (malignant AND (carcinoid'/exp OR carcinoid)) ²	3 300	17 226	19
#40	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR	62 274	111 835	127

	#35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39^{1,2,3}			
#41	#20 OR #40^{1,2,3}	300 717	502 594	1 071
Interwencja wnioskowana (ewerolimus)				
#42	(<i>everolimus</i>) ^{1,3} (<i>'everolimus'/exp OR everolimus</i>) ²	2 195	9 325	46
#43	(<i>Afinitor OR Afinitor</i>) ^{1,3} (<i>'afinitor'/exp OR afinitor OR 'afinitor'/exp OR afinitor</i>) ²	0	9 146	8
#44	(<i>Certican</i>) ^{1,3} (<i>'certican'/exp OR certican</i>) ²	2 197	9 149	3
#45	(<i>Votubia</i>) ^{1,3} (<i>'votubia'/exp OR votubia</i>) ²	0	9 146	1
#46	(<i>Xience OR Xience V</i>) ^{1,3} (<i>'xience'/exp OR xience AND v</i>) ²	146	9 150	3
#47	(<i>Zortress</i>) ^{1,3} (<i>'zortress'/exp OR zortress</i>) ²	2	9 146	0
#48	(<i>40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin OR 40-O-2-hydroxyethyl-rapamycin</i>) ^{1,3} (<i>40 AND o AND 2 AND hydroxyethyl AND ('rapamycin'/exp OR rapamycin) OR '40 o 2 hydroxyethyl rapamycin'/exp OR '40 o 2 hydroxyethyl rapamycin'</i>) ²	2 198	9 160	1
#49	(<i>nvp rad 001 OR nvp rad001</i>) ^{1,3} (<i>nvp AND rad AND 001 OR nvp AND ('rad001'/exp OR rad001)</i>) ²	23	194	0
#50	(<i>rad 001a OR rad001a</i>) ^{1,3} (<i>rad AND 001a OR 'rad001a'/exp OR rad001a</i>) ²	0	9 146	0
#51	(<i>RAD 001 OR RAD001</i>) ^{1,3} (<i>rad AND 001 OR 'rad001'/exp OR rad001</i>) ²	2 262	9 890	19
#52	(<i>sdz rad OR SDZ-RAD OR SDZ RAD</i>) ^{1,3} (<i>sdz AND rad OR 'sdz rad'/exp OR 'sdz rad' OR sdz AND rad</i>) ²	2 203	1 786	2
#53	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52^{1,2,3}	2 311	10 211	64
Razem				
#54	#41 AND #53	241	1 960	22
#55	#54[*]	98	39	-
#56	#55[^]	94	39	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed**=Humans, Meta-Analysis, Review, Systematic Reviews, **baza Embase**=Humans, Meta-Analysis, Systematic Review, tylko Embase; **baza Cochrane**= nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Database of Systematic Reviews oraz Cochrane Database of Abstracts of Reviews of Effects; % w strategii wyszukiwania zastosowano deskryptor (pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet), dla którego wynik wyszukiwania był identyczny jak dla całej frazy indeksowanej pod nr 4 (wyszukanie dla całej frazy nie było możliwe).

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano opracowania (badania) wtórne (przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze), jak również wartościowe przeglądy niesystematyczne, dotyczące efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) ewerolimusu (Afinitor®) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, które zostały włączone do niniejszej analizy.

14.1.2. Strategia wyszukiwania opracowań (badań) wtórnych i pierwotnych badań klinicznych w innych, dodatkowych bazach danych

Przeprowadzono przeszukanie w pozostałych bazach naukowych (oprócz baz *Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*) w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz opracowań (badań) wtórnych, dotyczących stosowania ewerolimusu podawanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. W przypadku baz danych, w których wyszukiwanie całej frazy nie dawało rezultatów, przeszukiwanie zawężano jedynie do nazwy handlowej produktu (Afinitor®) i/lub jego nazwy chemicznej (ewerolimus/everolimus) i/lub problemu zdrowotnego.

Tabela 35. Strategia i wyniki wyszukiwania w innych bazach danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania: 15.12.2012).

Baza	Zapytanie	Słowa kluczowe	Wynik
<i>Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	3
<i>Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	19
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	3
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	0
<i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	0
<i>Centre for Reviews and Dissemination (CRD)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	49
<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	23
<i>National Institute for Health Research HTA (NIHR HTA)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	5
<i>National Institute for Health Excellence (NICE)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	20
<i>European Medicines Agency (EMA)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)</i>	10
<i>Food and Drug Administration (FDA)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)</i>	41
<i>Health Canada (HC)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	8
<i>Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	7
<i>Thomson Reuters Micromedex®</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	1
<i>Netherlands Pharmacovigilance Centre Lareb</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus)</i>	1
<i>Trip Database</i>	#1	<i>(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)</i>	27

American Society of Clinical Oncology (ASCO) http://www.asco.org/	#1	(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)	217
American Cancer Society (ASC) http://www.cancer.org/	#1	(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)	40
European Society of Medical Oncology (ESMO) http://www.esmo.org/	#1	(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)	25
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php	#1	(Afinitor OR everolimus)	0
U.S. National of Health www.clinicaltrials.gov	#1	(Afinitor OR everolimus) AND (pancreatic neuroendocrine tumor OR pNET)	106
http://www.novctrd.com/	#1	(Afinitor OR everolimus)	23

Nie stosowano filtrów automatycznych celem zwiększenia czułości strategii wyszukiwania.

Podsumowanie: W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dodatkowych bazach danych zidentyfikowano publikacje, które zostały włączone do analizy klinicznej. Zidentyfikowane publikacje dotyczyły dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa, a także części odnalezionych poprzednio opracowań (badań) wtórnych i badań pierwotnych oraz poprzednio niezidentyfikowanych opracowań (badań) wtórnych. Dodatkowo, zidentyfikowano również badania nieopublikowane.

14.1.3. Strategia wyszukiwania pierwotnych badań klinicznych

Przeszukano podstawowe naukowe bazy danych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase*, *Cochrane*) w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych dotyczących bezpośredniego porównania ewerolimusu względem wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby), w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przeprowadzono również szerokie wyszukiwanie (bez uwzględnienia komparatora – technologii opcjonalnej), w celu odszukania badań przydatnych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz ocenie efektywności praktycznej stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

W tabeli poniżej przedstawiono słowa kluczowe wykorzystane przy przeszukiwaniu medycznych baz danych: *Medline*, *Embase*, *Cochrane Library*, w celu zidentyfikowania pierwotnych badań klinicznych przydatnych w przygotowaniu niniejszego opracowania.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 36. Słowa kluczowe wykorzystane podczas przeszukiwania medycznych baz danych w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Obszar znaczeniowy	Słowa kluczowe
Problem zdrowotny (populacja)	<p><i>((pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas) OR (pancreas OR pancreatic) OR (langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell) OR (pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet) OR (islet cell) OR (ulcerogenic islet cell) OR (gastrin-producing OR gastrin producing) OR (insulin producing OR insulin-producing) OR (alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell) OR (beta cell OR betta-cell OR beta cell OR beta-cell) OR (b islet cell OR beta islet cell) OR (functioning islet cell) OR (hypoglycemia inducing) OR (hypoglycemizing) OR (diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell) OR (vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing) OR (carcinoid)) AND (tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma)) OR ((neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas) OR (pNET OR pancreatic NET) OR (endocrine pancreas cancer) OR (pancreas Island carcinoma) OR (gastrinoma OR gastrinomas) OR (somatostatinoma OR somatostatin producing) OR (insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma) OR (nesidioblastoma OR nesidioblastomas) OR (pancreas insular hyperplasia) OR (glucagonoma OR glucagonomas) OR (glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes) OR (VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas) OR (pancreatic cholera) OR (WDHH) OR (watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA) OR (VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome) OR (argentaffinoma OR argentaffinomas) OR (goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids) OR (malignant carcinoid))</i></p>
AND	
Rodzaj interwencji wnioskowanej (everolimus)	<p><i>(everolimus) OR (Affinitor OR Afinitor) OR (Certican) OR (Votubia) OR (Xience OR Xience V) OR (Zortress) OR (40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin OR 40-O-2-hydroxyethyl-rapamycin) OR (nvp rad 001 OR nvp rad001) OR (rad 001a OR rad001a) OR (RAD 001 OR RAD001) OR (sdz rad OR SDZ-RAD OR SDZ RAD)</i></p>
AND	
Komparator - brak leczenia przyczynowego, naturalny przebieg choroby (placebo)	<p><i>(placebo OR placebos)</i></p>
AND	
Komparator - refundowana technologia opcjonalna (sunitynib)	<p><i>(sunitinib) OR (5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide OR 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide) OR (n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide) OR (sunitinib malate) OR (Sutent) OR (pha 2909040ad OR pha2909040ad) OR (SU 11248 OR SU-11248 OR SU11248) OR (SU 011248 OR SU-011248 OR SU011248) OR (su 010398 OR su010398) OR (su 10398 OR su10398)</i></p>
AND	
Punkty końcowe	<p><i>Nie stosowano ograniczeń w odniesieniu do punktów końcowych – pozwala to na wyszukanie w bazach informacji medycznej danych o możliwie wszystkich działaniach niepożądanych, również tych ciężkich, rzadkich oraz takich, których nie sposób przewidzieć przed przeprowadzeniem analizy. Podobnie nie zawężano wyszukiwania do efektywności eksperymentalnej oraz efektywności praktycznej.</i></p>

AND	
Rodzaj badań	<i>Baza PubMed: Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports Baza Embase: Humans, Controlled Clinical Trials, Randomized Controlled Trial Baza Cochrane – nie stosowano limitów.</i>
AND	
Język	<i>English, German, French, Polish</i>

Strategię wyszukiwania wraz z jej wynikami zaprezentowano poniżej.

Ewerolimus (Afinitor®) vs placebo oraz ewerolimus vs sunitynib (porównanie bezpośrednie)

Tabela 37. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: *PubMed, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem placebo oraz względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas)^{1,3} (pancreatic AND neuroendocrine OR neuroendocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas))²</i>	5 317	23 482	38
#2	<i>(pancreas OR pancreatic)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas OR pancreatic)²</i>	224 765	1 003 699	3 504
#3	<i>(langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell)^{1,3} (langerhans AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND 'beta cell')²</i>	36 687	1 616	224
#4	<i>(pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'beta cell' OR pancreatic AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'beta cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alpha cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alfa cell' OR pancreatic AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alpha cell' OR pancreatic AND islet AND alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet)²</i>	49 551	589 834 ⁶	192

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



#5	(islet cell) ^{1,3} (islet AND ('cell'/exp OR cell)) ²	51 030	188 609	374
#6	(ulcerogenic islet cell) ^{1,3} (ulcerogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell)) ²	34	91	0
#7	(gastrin-producing OR gastrin producing) ^{1,3} ('gastrin producing' OR 'gastrin'/exp OR gastrin AND producing) ²	678	829	78
#8	(insulin producing OR insulin-producing) ^{1,3} (insulin'/exp OR insulin AND producing OR 'insulin producing') ²	4 847	6 304	872
#9	(alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell) ^{1,3} (alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alpha cell' OR alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alfa cell') ²	282 722	603 567	3 057
#10	(beta cell OR beta-cell OR beta cell OR beta-cell) ^{1,3} (beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell' OR beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell') ²	269 371	498 087	2 291
#11	(b islet cell OR beta islet cell) ^{1,3} (b AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR beta AND islet AND ('cell'/exp OR cell)) ²	23 499	188 587	317
#12	(functioning islet cell) ^{1,3} (functioning AND islet AND ('cell'/exp OR cell)) ²	532	1 443	194
#13	(hypoglycemia inducing) ^{1,3} (hypoglycemia'/exp OR hypoglycemia AND inducing) ²	240	2 604	656
#14	(hypoglycemizing) ^{1,3} (hypoglycemizing) ²	40	63	1
#15	(diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell) ^{1,3} (diarrheogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell)) ²	92	19	3
#16	(vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing) ^{1,3} (vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND ('vip'/exp OR vip) OR 'vip secreting' OR vasoactive AND intestinal AND 'peptide producing' OR vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND producing) ²	8 503	451	80
#17	(carcinoid) ^{1,3} (carcinoid'/exp OR carcinoid) ²	14 009	18 687	84
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 ^{1,3} #1 OR #2 OR #3 OR #4 ⁶ OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 ²	684 707	1 881 000	9 733
#19	(tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma) ^{1,3} (tumor'/exp OR tumor OR 'tumour'/exp OR tumour OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma) ²	3 012 087	3 960 556	68 603
#20	#18 AND #19 ^{1,2,3}	267 960	498 092	3 254
#21	(neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas) ^{1,3} (neuroendocrine AND ('cancer'/exp OR cancer) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas) OR neuroendocrine AND ('cancers'/exp OR cancers) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas)) ²	3 295	9 672	5
#22	(pNET OR pancreatic NET) ^{1,3} (pnet OR pancreatic AND net) ²	33 743	3 262	57
#23	(endocrine pancreas cancer) ^{1,3} (endocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas) AND ('cancer'/exp OR cancer)) ²	4 767	90 981	6

#24	<i>(pancreas island carcinoma)^{1,3} (pancreas/exp OR pancreas AND island AND (carcinoma/exp OR carcinoma)²</i>	206	219	0
#25	<i>(gastrinoma OR gastrinomas)^{1,3} (gastrinoma/exp OR gastrinoma OR gastrinomas)²</i>	1 689	2 620	10
#26	<i>(somatostatinoma OR somatostatin producing)^{1,3} (somatostatinoma/exp OR somatostatinoma OR 'somatostatin'/exp OR somatostatin AND producing)²</i>	1 355	1 432	68
#27	<i>(insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma)^{1,3} (insulinomas OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND (insulinoma/exp OR insulinoma) OR 'insuloma'/exp OR insuloma)²</i>	6 114	7 754	4
#28	<i>(nesidioblastoma OR nesidioblastomas)^{1,3} (nesidioblastoma/exp OR nesidioblastoma OR nesidioblastomas)²</i>	7 562	6 454	0
#29	<i>(pancreas insular hyperplasia)^{1,3} (pancreas/exp OR pancreas AND insular AND (hyperplasia/exp OR hyperplasia)²</i>	21	30	0
#30	<i>(glucagonoma OR glucagonomas)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma OR glucagonomas)²</i>	1 024	1 585	2
#31	<i>(glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR 'glucagonoma'/exp OR glucagonoma AND syndromes)²</i>	943	145	0
#32	<i>(VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma OR vipomas OR pancreatic AND (vipoma/exp OR vipoma) OR pancreatic AND vipomas)²</i>	542	129	3
#33	<i>(pancreatic cholera)^{1,3} (pancreatic AND ('cholera'/exp OR cholera)²</i>	677	228	0
#34	<i>(WDHH)^{1,3} (wdhh)²</i>	2	3	0
#35	<i>(watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA)^{1,3} (watery AND ('diarrhea'/exp OR diarrhea) AND with AND hypokalemic AND (alkalosis/exp OR alkalosis) OR wdha)²</i>	552	171	0
#36	<i>(VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR 'verner morrison' AND (syndrome/exp OR syndrome) OR verner AND morrison AND (syndrome/exp OR syndrome) OR watery AND ('diarrhea'/exp OR diarrhea) AND (syndrome/exp OR syndrome)²</i>	951	1 296	13
#37	<i>(argentaffinoma OR argentaffinomas)^{1,3} (argentaffinoma OR argentaffinomas)²</i>	12 484	218	0
#38	<i>(goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids)^{1,3} (goblet AND ('cell'/exp OR cell) AND ('carcinoid'/exp OR carcinoid) OR goblet AND ('cell'/exp OR cell) AND carcinoids)²</i>	12 494	74	0
#39	<i>(malignant carcinoid)^{1,3} (malignant AND ('carcinoid'/exp OR carcinoid)²</i>	3 300	17 226	22
#40	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39^{1,2,3}	62 274	111 835	184
#41	#20 OR #40^{1,2,3}	300 717	502 594	3 398
Interwencja wnioskowana (everolimus)				
#42	<i>(everolimus)^{1,3} (everolimus/exp OR everolimus)²</i>	2 195	9 325	284

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



#43	(Affinitor OR Afinitor) ^{1,3} (‘affinitor’/exp OR affinitor OR ‘afinitor’/exp OR afinitor) ²	0	9 146	0
#44	(Certican) ^{1,3} (‘certican’/exp OR certican) ²	2 197	9 149	35
#45	(Votubia) ^{1,3} (‘votubia’/exp OR votubia) ²	0	9 146	0
#46	(Xience OR Xience V) ^{1,3} (‘xience’/exp OR xience AND v) ²	146	9 150	42
#47	(Zortress) ^{1,3} (‘zortress’/exp OR zortress) ²	2	9 146	0
#48	(40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin OR 40-O-2-hydroxyethyl-rapamycin) ^{1,3} (40 AND o AND 2 AND hydroxyethyl AND (‘rapamycin’/exp OR rapamycin) OR ‘40 o 2 hydroxyethyl rapamycin’/exp OR ‘40 o 2 hydroxyethyl rapamycin’) ²	2 198	9 160	2
#49	(nvp rad 001 OR nvp rad001) ^{1,3} (nvp AND rad AND 001 OR nvp AND (‘rad001’/exp OR rad001)) ²	23	194	0
#50	(rad 001a OR rad001a) ^{1,3} (rad AND 001a OR ‘rad001a’/exp OR rad001a) ²	0	9 146	0
#51	(RAD 001 OR RAD001) ^{1,3} (rad AND 001 OR ‘rad001’/exp OR rad001) ²	2 262	9 890	52
#52	(sdz rad OR SDZ-RAD OR SDZ RAD) ^{1,3} (sdz AND rad OR ‘sdz rad’/exp OR ‘sdz rad’ OR sdz AND rad) ²	2 203	1 786	5
#53	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52^{1,2,3}	2 311	10 211	343
Komparator - naturalny przebieg choroby rozumiany jako brak leczenia przyczynowego (placebo)				
#54	(placebo OR placebo) ^{1,3} (‘placebo’/exp OR placebo OR ‘placebos’/exp OR placebo) ²	159 527	300 658	128 133
Razem (ewerolimus vs placebo)				
#55	#53 AND #54	105	1 271	31
#56	#41 AND #55	37	552	3
#57	#56*	3	31	-
#58	#57^	3	31	-
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (sunitynib)				
#59	(sunitinib) ^{1,3} (‘sunitinib’/exp OR sunitinib) ²	2 507	9 999	68
#60	(5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide OR 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide) ¹ (5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H-pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide or 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide or 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide) ²	2	0	- [®]
#61	(n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3	2	0	- [®]

	<i>ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide)¹</i> (n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide) ²			
#62	(sunitinib malate) ^{1,3} (sunitinib/exp OR sunitinib AND (malate/exp OR malate)) ²	2 507	320	8
#63	(Sutent) ^{1,3} (sutent/exp OR sutent) ²	2 521	9 788	0
#64	(pha 2909040ad OR pha2909040ad) ^{1,3} (pha/exp OR pha AND 2909040ad OR pha2909040ad/exp OR pha2909040ad) ²	17 480	9 766	0
#65	(SU 11248 OR SU-11248 OR SU11248) ^{1,3} (su AND 11248 OR 'su 11248'/exp OR 'su 11248' OR 'su11248'/exp OR su11248) ²	2 541	9 786	5
#66	(SU 011248 OR SU-011248 OR SU011248) ^{1,3} (su AND 011248 OR 'su 011248'/exp OR 'su 011248' OR 'su011248'/exp OR su011248) ²	2 510	9 778	1
#67	(su 010398 OR su010398) ^{1,3} (su AND 010398 OR 'su010398'/exp OR su010398) ²	2 251 203	9 776	0
#68	(su 10398 OR su10398) ^{1,3} (su AND 10398 OR 'su10398'/exp OR su10398) ²	3	9 777	0
#69	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 ^{1,2} #59 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 ³	2 270 012	10 017	70
Razem (everolimus vs sunitynib)				
#70	#53 AND #69	611	1 889	5
#71	#41 AND #70	146	880	0
#72	#71*	6	28	-
#73	#72^	6	28	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; % w strategii wyszukiwania zastosowano deskryptor (pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet), dla którego wynik wyszukiwania był identyczny jak dla całej frazy indeksowanej pod nr 4 (wyszukiwanie dla całej frazy nie było możliwe); ® wyszukiwanie dla podanej frazy nie było możliwe.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (Afinitor®) w porównaniu do placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Nie odnaleziono natomiast żadnych pierwotnych badań klinicznych bezpośrednio porównujących stosowanie ewerolimusu (Afinitor®) względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu. W związku z powyższym zdecydowano o przeprowadzeniu ponownego przeszukania medycznych baz danych w celu identyfikacji badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego z wykorzystaniem wspólnego komparatora.

Ewerolimus (Afinitor®) vs sunitynib (porównanie pośrednie z wykorzystaniem wspólnego komparatora)

W celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych potencjalnie przydatnych w przeprowadzenia porównania pośredniego ewerolimusu względem sunitynibu, przeprowadzono szerokie wyszukiwanie bez uwzględnienia komparatora (technologii opcjonalnej). Zastosowana strategia wyszukiwania pozwoliła dodatkowo na zidentyfikowanie pierwotnych badań klinicznych przydatnych w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz ocenie efektywności praktycznej stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Tabela 38. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: *PubMed, Embase, Cochrane*, w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) i praktycznej stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukiwania 15.12.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskryptory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas)^{1,3} (pancreatic AND neuroendocrine OR neuroendocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas))²</i>	5 317	23 482	38
#2	<i>(pancreas OR pancreatic)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas OR pancreatic)²</i>	224 765	1 003 699	3 504
#3	<i>(langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell)^{1,3} (langerhans AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND 'beta cell')²</i>	36 687	1 616	224
#4	<i>(pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'beta cell' OR pancreatic AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'beta cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alpha cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alfa cell' OR pancreatic AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alpha cell' OR pancreatic AND islet AND alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet)²</i>	49 551	589 834%	192
#5	<i>(islet cell)^{1,3} (islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	51 030	188 609	374

#6	<i>(ulcerogenic islet cell)^{1,3}</i> <i>(ulcerogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	34	91	0
#7	<i>(gastrin-producing OR gastrin producing)^{1,3}</i> <i>('gastrin producing' OR 'gastrin'/exp OR gastrin AND producing)²</i>	678	829	78
#8	<i>(insulin producing OR insulin-producing)^{1,3}</i> <i>('insulin'/exp OR insulin AND producing OR 'insulin producing')²</i>	4 847	6 304	872
#9	<i>(alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell)^{1,3}</i> <i>(alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alpha cell' OR alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alfa cell')²</i>	282 722	603 567	3 057
#10	<i>(beta cell OR beta-cell OR beta cell OR beta-cell)^{1,3}</i> <i>(beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell' OR beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell')²</i>	269 371	498 087	2 291
#11	<i>(b islet cell OR beta islet cell)^{1,3}</i> <i>(b AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR beta AND islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	23 499	188 587	317
#12	<i>(functioning islet cell)^{1,3}</i> <i>(functioning AND islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	532	1 443	194
#13	<i>(hypoglycemia inducing)^{1,3}</i> <i>('hypoglycemia'/exp OR hypoglycemia AND inducing)²</i>	240	2 604	656
#14	<i>(hypoglycemizing)^{1,3}</i> <i>(hypoglycemizing)²</i>	40	63	1
#15	<i>(diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell)^{1,3}</i> <i>(diarrheogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	92	19	3
#16	<i>(vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing)^{1,3}</i> <i>(vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND ('vip'/exp OR vip) OR 'vip secreting' OR vasoactive AND intestinal AND 'peptide producing' OR vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND producing)²</i>	8 503	451	80
#17	<i>(carcinoid)^{1,3}</i> <i>('carcinoid'/exp OR carcinoid)²</i>	14 009	18 687	84
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17^{1,3} #1 OR #2 OR #3 OR #4⁶ OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17²	684 707	1 881 000	9 733
#19	<i>(tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma)^{1,3}</i> <i>('tumor'/exp OR tumor OR 'tumour'/exp OR tumour OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma)²</i>	3 012 087	3 960 556	68 603
#20	#18 AND #19^{1,2,3}	267 960	498 092	3 254
#21	<i>(neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas)^{1,3}</i> <i>(neuroendocrine AND ('cancer'/exp OR cancer) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas) OR neuroendocrine AND ('cancers'/exp OR cancers) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas))²</i>	3 295	9 672	5
#22	<i>(pNET OR pancreatic NET)^{1,3}</i> <i>(pnet OR pancreatic AND net)²</i>	33 743	3 262	57
#23	<i>(endocrine pancreas cancer)^{1,3}</i> <i>(endocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas) AND ('cancer'/exp OR cancer))²</i>	4 767	90 981	6

#24	<i>(pancreas island carcinoma)^{1,3} (pancreas/exp OR pancreas AND island AND (carcinoma/exp OR carcinoma)²</i>	206	219	0
#25	<i>(gastrinoma OR gastrinomas)^{1,3} (gastrinoma/exp OR gastrinoma OR gastrinomas)²</i>	1 689	2 620	10
#26	<i>(somatostatinoma OR somatostatin producing)^{1,3} (somatostatinoma/exp OR somatostatinoma OR somatostatin/exp OR somatostatin AND producing)²</i>	1 355	1 432	68
#27	<i>(insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma)^{1,3} (insulinomas OR pancreas/exp OR pancreas AND (insulinoma/exp OR insuloma) OR insuloma/exp OR insuloma)²</i>	6 114	7 754	4
#28	<i>(nesidioblastoma OR nesidioblastomas)^{1,3} (nesidioblastoma/exp OR nesidioblastoma OR nesidioblastomas)²</i>	7 562	6 454	0
#29	<i>(pancreas insular hyperplasia)^{1,3} (pancreas/exp OR pancreas AND insular AND (hyperplasia/exp OR hyperplasia)²</i>	21	30	0
#30	<i>(glucagonoma OR glucagonomas)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma OR glucagonomas)²</i>	1 024	1 585	2
#31	<i>(glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR glucagonoma/exp OR glucagonoma AND syndromes)²</i>	943	145	0
#32	<i>(VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma OR vipomas OR pancreatic AND (vipoma/exp OR vipoma) OR pancreatic AND vipomas)²</i>	542	129	3
#33	<i>(pancreatic cholera)^{1,3} (pancreatic AND (cholera/exp OR cholera)²</i>	677	228	0
#34	<i>(WDHH)^{1,3} (wdhh)²</i>	2	3	0
#35	<i>(watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA)^{1,3} (watery AND (diarrhea/exp OR diarrhea) AND with AND hypokalemic AND (alkalosis/exp OR alkalosis) OR wdha)²</i>	552	171	0
#36	<i>(VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR verner morrison' AND (syndrome/exp OR syndrome) OR verner AND morrison AND (syndrome/exp OR syndrome) OR watery AND (diarrhea/exp OR diarrhea) AND (syndrome/exp OR syndrome)²</i>	951	1 296	13
#37	<i>(argentaffinoma OR argentaffinomas)^{1,3} (argentaffinoma OR argentaffinomas)²</i>	12 484	218	0
#38	<i>(goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids)^{1,3} (goblet AND (cell/exp OR cell) AND (carcinoid/exp OR carcinoid) OR goblet AND (cell/exp OR cell) AND carcinoids)²</i>	12 494	74	0
#39	<i>(malignant carcinoid)^{1,3} (malignant AND (carcinoid/exp OR carcinoid)²</i>	3 300	17 226	22
#40	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39^{1,2,3}	62 274	111 835	184
#41	#20 OR #40^{1,2,3}	300 717	502 594	3 398
Interwencja wnioskowana (ewerolimus)				
#42	<i>(everolimus)^{1,3} (everolimus/exp OR everolimus)²</i>	2 195	9 325	284

#43	(Affinitor OR Afinitor) ^{1,3} ('affinitor'/exp OR affinitor OR 'afinitor'/exp OR afinitor) ²	0	9 146	0
#44	(Certican) ^{1,3} ('certican'/exp OR certican) ²	2 197	9 149	35
#45	(Votubia) ^{1,3} ('votubia'/exp OR votubia) ²	0	9 146	0
#46	(Xience OR Xience V) ^{1,3} ('xience'/exp OR xience AND v) ²	146	9 150	42
#47	(Zortress) ^{1,3} ('zortress'/exp OR zortress) ²	2	9 146	0
#48	(40 o (2 hydroxyethyl) rapamycin OR 40-O-2-hydroxyethyl-rapamycin) ^{1,3} (40 AND o AND 2 AND hydroxyethyl AND ('rapamycin'/exp OR rapamycin) OR '40 o 2 hydroxyethyl rapamycin'/exp OR '40 o 2 hydroxyethyl rapamycin') ²	2 198	9 160	2
#49	(nvp rad 001 OR nvp rad001) ^{1,3} (nvp AND rad AND 001 OR nvp AND ('rad001'/exp OR rad001)) ²	23	194	0
#50	(rad 001a OR rad001a) ^{1,3} (rad AND 001a OR 'rad001a'/exp OR rad001a) ²	0	9 146	0
#51	(RAD 001 OR RAD001) ^{1,3} (rad AND 001 OR 'rad001'/exp OR rad001) ²	2 262	9 890	52
#52	(sdz rad OR SDZ-RAD OR SDZ RAD) ^{1,3} (sdz AND rad OR 'sdz rad'/exp OR 'sdz rad' OR sdz AND rad) ²	2 203	1 786	5
#53	#42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 ^{1,2,3}	2 311	10 211	343
Razem				
#54	#41 AND #53	241	1 960	3
#55	#54 *	22	66	-
#56	#55 ^	22	63	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; * w strategii wyszukiwania zastosowano deskryptor (pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet), dla którego wynik wyszukiwania był identyczny jak dla całej frazy indeksowanej pod nr 4 (wyszukiwanie dla całej frazy nie było możliwe).

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne potencjalnie przydatne do przeprowadzenia porównania pośredniego dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w porównaniu do sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Dodatkowo odnaleziono pierwotne badania kliniczne o niższej wiarygodności oraz badania przydatne w dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa i ocenie efektywności praktycznej stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Ponieważ jedynym potencjalnym, wspólnym komparatorem przydatnym do przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem i sunitynibem okazało się placebo (zidentyfikowano tylko 1 badanie kliniczne porównujące ewerolimus z placebo w analizowanym wskazaniu), w dalszym

etapie przeszukiwania baz danych poszukiwano badań klinicznych porównujących bezpośrednio sunitynib względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Tabela 39. Strategia i wyniki wyszukiwania w bazach: *PubMed, Embase, Cochrane* w odniesieniu do pierwotnych badań klinicznych dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa) stosowania sunitynibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (data ostatniego wyszukania 15.12.2012).

Zapytanie	Słowa kluczowe/deskrytory	PubMed ¹	Embase ²	Cochrane ³ #
Problem zdrowotny				
#1	<i>(pancreatic neuroendocrine OR neuroendocrine pancreas)^{1,3} (pancreatic AND neuroendocrine OR neuroendocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas))²</i>	5 317	23 482	38
#2	<i>(pancreas OR pancreatic)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas OR pancreatic)²</i>	224 765	1 003 699	3 504
#3	<i>(langerhans islet cell OR langerhans islet beta cell OR langerhans islet beta-cell)^{1,3} (langerhans AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR langerhans AND islet AND 'beta cell')²</i>	36 687	1 616	224
#4	<i>(pancreas islet cell OR pancreas islet beta cell OR pancreas islet beta-cell OR pancreatic islet cell OR pancreatic islet beta cell OR pancreatic islet beta-cell OR pancreas islet alpha cell OR pancreas islet alpha-cell OR pancreas islet alfa-cell OR pancreatic islet alpha cell OR pancreatic islet alpha-cell OR pancreatic islet alfa cell OR pancreatic islet alfa-cell OR pancreas islet OR pancreatic islet)^{1,3} (pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'beta cell' OR pancreatic AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND beta AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'beta cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alpha cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet AND 'alfa cell' OR pancreatic AND islet AND alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alpha cell' OR pancreatic AND islet AND alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet)²</i>	49 551	589 834 ²	192
#5	<i>(islet cell)^{1,3} (islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	51 030	188 609	374
#6	<i>(ulcerogenic islet cell)^{1,3} (ulcerogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell))²</i>	34	91	0
#7	<i>(gastrin-producing OR gastrin producing)^{1,3} (gastrin producing' OR gastrin'/exp OR gastrin AND producing)²</i>	678	829	78
#8	<i>(insulin producing OR insulin-producing)^{1,3} (insulin'/exp OR insulin AND producing OR insulin producing)²</i>	4 847	6 304	872
#9	<i>(alpha cell OR alpha-cell OR alfa cell OR alfa-cell)^{1,3} (alpha AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alpha cell' OR alfa AND ('cell'/exp OR cell) OR 'alfa cell')²</i>	282 722	603 567	3 057

#10	<i>(beta cell OR betta-cell OR beta cell OR beta-cell)</i> ^{1,3} <i>(beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell' OR beta AND ('cell'/exp OR cell) OR 'beta cell')</i> ²	269 371	498 087	2 291
#11	<i>(b islet cell OR beta islet cell)</i> ^{1,3} <i>(b AND islet AND ('cell'/exp OR cell) OR beta AND islet AND ('cell'/exp OR cell))</i> ²	23 499	188 587	317
#12	<i>(functioning islet cell)</i> ^{1,3} <i>(functioning AND islet AND ('cell'/exp OR cell))</i> ²	532	1 443	194
#13	<i>(hypoglycemia inducing)</i> ^{1,3} <i>('hypoglycemia'/exp OR hypoglycemia AND inducing)</i> ²	240	2 604	656
#14	<i>(hypoglycemizing)</i> ^{1,3} <i>(hypoglycemizing)</i> ²	40	63	1
#15	<i>(diarrheogenic OR diarrheogenic islet cell)</i> ^{1,3} <i>(diarrheogenic AND islet AND ('cell'/exp OR cell))</i> ²	92	19	3
#16	<i>(vasoactive intestinal peptide (VIP) OR VIP-secreting OR vasoactive intestinal peptide-producing OR vasoactive intestinal peptide producing)</i> ^{1,3} <i>(vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND ('vip'/exp OR vip) OR 'vip secreting' OR vasoactive AND intestinal AND 'peptide producing' OR vasoactive AND intestinal AND ('peptide'/exp OR peptide) AND producing)</i> ²	8 503	451	80
#17	<i>(carcinoid)</i> ^{1,3} <i>('carcinoid'/exp OR carcinoid)</i> ²	14 009	18 687	84
#18	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 ^{1,3} #1 OR #2 OR #3 OR #4% OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 ²	684 707	1 881 000	9 733
#19	<i>(tumor OR tumour OR neoplasm OR cancer OR carcinoma)</i> ^{1,3} <i>('tumor'/exp OR tumor OR 'tumour'/exp OR tumour OR 'neoplasm'/exp OR neoplasm OR 'cancer'/exp OR cancer OR 'carcinoma'/exp OR carcinoma)</i> ²	3 012 087	3 960 556	68 603
#20	#18 AND #19 ^{1,2,3}	267 960	498 092	3 254
#21	<i>(neuroendocrine cancer of the pancreas OR neuroendocrine cancers of the pancreas)</i> ^{1,3} <i>(neuroendocrine AND ('cancer'/exp OR cancer) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas) OR neuroendocrine AND ('cancers'/exp OR cancers) AND of AND the AND ('pancreas'/exp OR pancreas))</i> ²	3 295	9 672	5
#22	<i>(pNET OR pancreatic NET)</i> ^{1,3} <i>(pnet OR pancreatic AND net)</i> ²	33 743	3 262	57
#23	<i>(endocrine pancreas cancer)</i> ^{1,3} <i>(endocrine AND ('pancreas'/exp OR pancreas) AND ('cancer'/exp OR cancer))</i> ²	4 767	90 981	6
#24	<i>(pancreas island carcinoma)</i> ^{1,3} <i>(pancreas'/exp OR pancreas AND island AND ('carcinoma'/exp OR carcinoma))</i> ²	206	219	0
#25	<i>(gastrinoma OR gastrinomas)</i> ^{1,3} <i>('gastrinoma'/exp OR gastrinoma OR gastrinomas)</i> ²	1 689	2 620	10
#26	<i>(somatostatinoma OR somatostatin producing)</i> ^{1,3} <i>('somatostatinoma'/exp OR somatostatinoma OR 'somatostatin'/exp OR somatostatin AND producing)</i> ²	1 355	1 432	68
#27	<i>(insulinomas OR pancreas insulinoma OR insuloma)</i> ^{1,3} <i>(insulinomas OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND ('insulinoma'/exp OR insulinoma) OR 'insuloma'/exp OR insuloma)</i> ²	6 114	7 754	4

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



#28	<i>(nesidioblastoma OR nesidioblastomas)^{1,3} (nesidioblastoma/exp OR nesidioblastoma OR nesidioblastomas)²</i>	7 562	6 454	0
#29	<i>(pancreas insular hyperplasia)^{1,3} (pancreas/exp OR pancreas AND insular AND (hyperplasia/exp OR hyperplasia)²</i>	21	30	0
#30	<i>(glucagonoma OR glucagonomas)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma OR glucagonomas)²</i>	1 024	1 585	2
#31	<i>(glucagonoma syndrome OR glucagonoma syndromes)^{1,3} (glucagonoma/exp OR glucagonoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR glucagonoma/exp OR glucagonoma AND syndromes)²</i>	943	145	0
#32	<i>(VIPoma OR VIPomas OR pancreatic VIPoma OR pancreatic VIPomas)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma OR vipomas OR pancreatic AND (vipoma/exp OR vipoma) OR pancreatic AND vipomas)²</i>	542	129	3
#33	<i>(pancreatic cholera)^{1,3} (pancreatic AND (cholera/exp OR cholera)²</i>	677	228	0
#34	<i>(WDHH)^{1,3} (wdhh)²</i>	2	3	0
#35	<i>(watery diarrhea with hypokalemic alkalosis OR WDHA)^{1,3} (watery AND (diarrhea/exp OR diarrhea) AND with AND hypokalemic AND (alkalosis/exp OR alkalosis) OR wdha)²</i>	552	171	0
#36	<i>(VIPoma syndrome OR Verner-Morrison syndrome OR Verner Morrison syndrome OR watery diarrhea syndrome)^{1,3} (vipoma/exp OR vipoma AND (syndrome/exp OR syndrome) OR verner morrison AND (syndrome/exp OR syndrome) OR verner AND morrison AND (syndrome/exp OR syndrome) OR watery AND (diarrhea/exp OR diarrhea) AND (syndrome/exp OR syndrome)²</i>	951	1 296	13
#37	<i>(argentaffinoma OR argentaffinomas)^{1,3} (argentaffinoma OR argentaffinomas)²</i>	12 484	218	0
#38	<i>(goblet cell carcinoid OR goblet cell carcinoids)^{1,3} (goblet AND (cell/exp OR cell) AND (carcinoid/exp OR carcinoid) OR goblet AND (cell/exp OR cell) AND carcinoids)²</i>	12 494	74	0
#39	<i>(malignant carcinoid)^{1,3} (malignant AND (carcinoid/exp OR carcinoid)²</i>	3 300	17 226	22
#40	#21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36 OR #37 OR #38 OR #39^{1,2,3}	62 274	111 835	184
#41	#20 OR #40^{1,2,3}	300 717	502 594	3 398
Komparator – refundowana technologia opcjonalna (sunitynib)				
#42	<i>(sunitinib)^{1,3} (sunitinib/exp OR sunitinib)²</i>	2 507	9 999	68
#43	<i>(5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1H- pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide OR 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide OR 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide)¹ (5-(5-fluoro-2-oxo-1,2-dihydroindolylidenemethyl)-2,4-dimethyl-1h- pyrrole-3-carboxylic acid (2-diethylaminoethyl)amide or 5 (5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3 indolylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2 diethylaminoethyl) amide or 5 (5 fluoro 2 oxo 1, 2 dihydroindol 3 ylidenemethyl) 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxylic acid (2</i>	2	0	-@

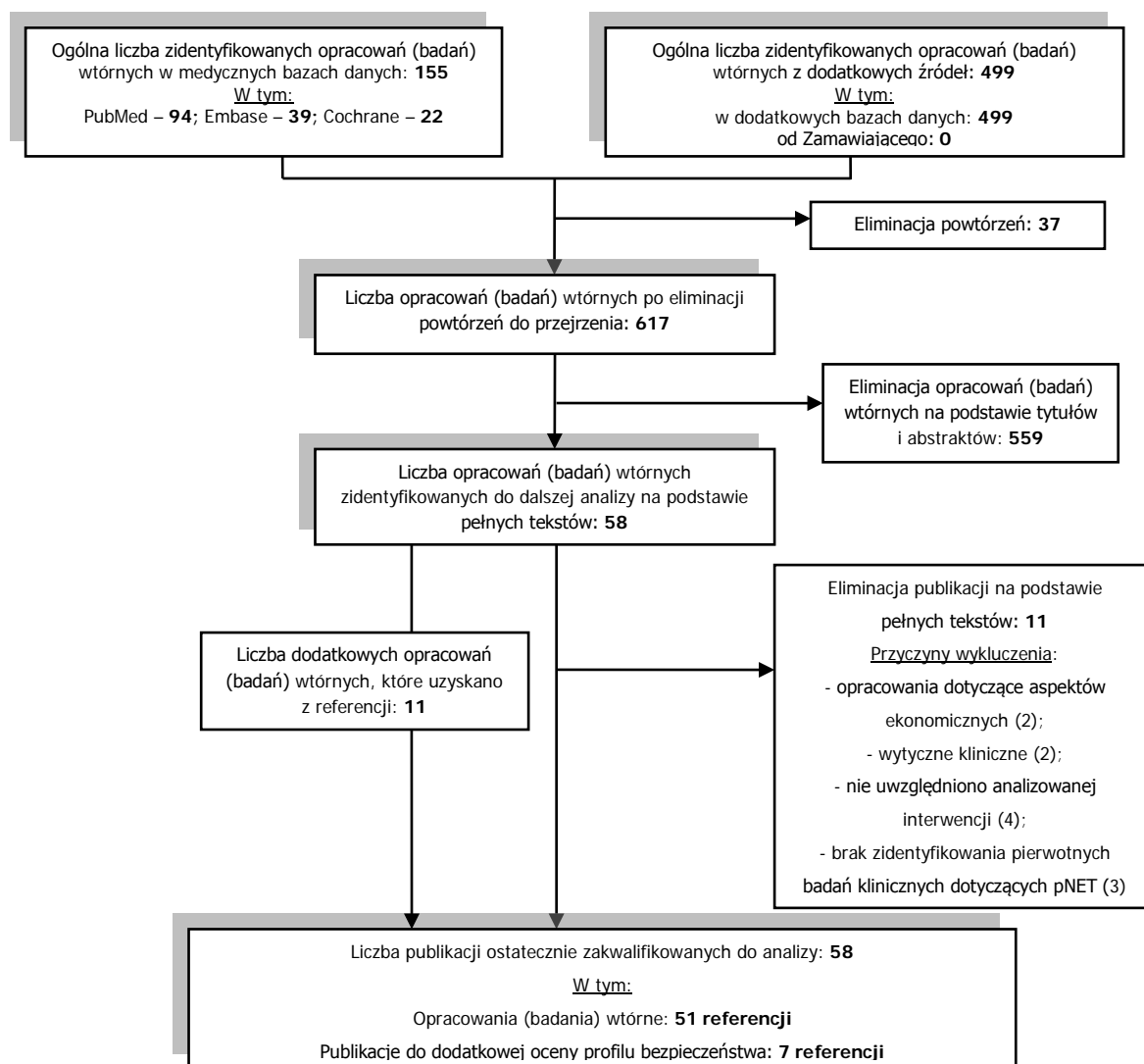
	<i>diethylaminoethyl) amide)</i> ²			
#44	(n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide) ¹ '(n [2 (diethylamino) ethyl] 5 [(5 fluoro 1, 2 dihydro 2 oxo 3h indol 3 ylidene) methyl] 2, 4 dimethyl 1h pyrrole 3 carboxamide) ²	2	0	- [@]
#45	(sunitinib malate) ^{1,3} '(sunitinib/exp OR sunitinib AND ('malate'/exp OR malate) ²	2 507	320	8
#46	(Sutent) ^{1,3} '(sutent'/exp OR sutent) ²	2 521	9 788	0
#47	(pha 2909040ad OR pha2909040ad) ^{1,3} '(pha'/exp OR pha AND 2909040ad OR 'pha2909040ad'/exp OR pha2909040ad) ²	17 480	9 766	0
#48	(SU 11248 OR SU-11248 OR SU11248) ^{1,3} (su AND 11248 OR 'su 11248'/exp OR 'su 11248' OR 'su11248'/exp OR su11248) ²	2 541	9 786	5
#49	(SU 011248 OR SU-011248 OR SU011248) ^{1,3} (su AND 011248 OR 'su 011248'/exp OR 'su 011248' OR 'su011248'/exp OR su011248) ²	2 510	9 778	1
#50	(su 010398 OR su010398) ^{1,3} (su AND 010398 OR 'su010398'/exp OR su010398) ²	2 251 203	9 776	0
#51	(su 10398 OR su10398) ^{1,3} (su AND 10398 OR 'su10398'/exp OR su10398) ²	3	9 777	0
#52	#59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 ^{1,2} #59 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 ³	2 270 012	10 017	70
Komparator wspólny - naturalny przebieg choroby rozumiany jako brak leczenia przyczynowego (placebo)				
#53	(placebo OR placebos) ^{1,3} '(placebo'/exp OR placebo OR 'placebos'/exp OR placebos) ²	159 527	300 658	128 133
Razem				
#54	#52 AND #53	13 024	1 799	21
#55	#41 AND #54	165	887	4
#56	#55*	80	66	-
#57	#56^	80	66	-

* zastosowane filtry: **baza PubMed** = Humans, Clinical trial, Randomized Controlled Trial, Comparative Study, Controlled Clinical Trial, Case Reports; **baza Embase** = Humans, Randomized Controlled Trial, Controlled Clinical Trial, tylko Embase; **baza Cochrane** = nie stosowano ograniczeń; ^ publikacje w językach English, German, French, Polish; # Cochrane Central Register of Controlled Trials; * w strategii wyszukiwania zastosowano deskryptor (pancreatic AND islet AND 'alfa cell' OR 'pancreas'/exp OR pancreas AND islet OR pancreatic AND islet), dla którego wynik wyszukiwania był identyczny jak dla całej frazy indeksowanej pod nr 4 (wyszukiwanie dla całej frazy nie było możliwe); [@] wyszukiwanie dla podanej frazy nie było możliwe.

Podsumowanie: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano pierwotne badania kliniczne dotyczące skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w porównaniu do placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, przydatne w przeprowadzeniu porównania pośredniego.

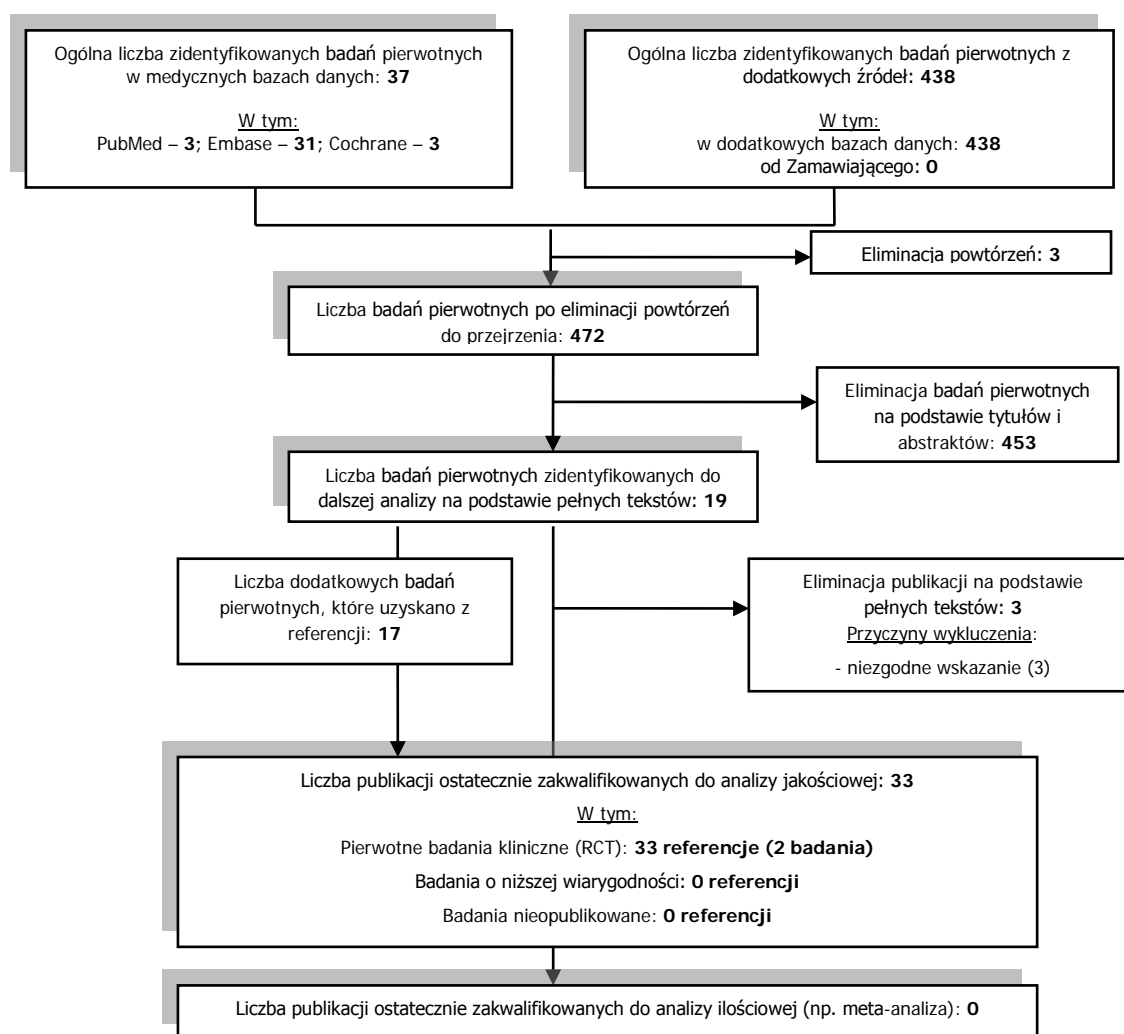
14.1.4. Wyniki przeglądu medycznych baz danych

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono łącznie kilkaset publikacji dotyczących efektywności klinicznej analizowanych schematów terapeutycznych. Poniżej przedstawiono schematy (diagram zgodny z zaleceniami PRISMA) wyszukiwania w trzech podstawowych bazach danych medycznych (*Medline* – dostęp przez *PubMed*, *Embase* i *Cochrane*), w których zawierają się także nieliczne publikacje odnalezione w pozostałych medycznych bazach danych (zwykle powtarzające się tytuły tych samych opracowań (badań) wtórnych/badań klinicznych).



Schemat 1. Diagram selekcji opracowań (badań) wtórnych (zgodny z PRISMA) dotyczących efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

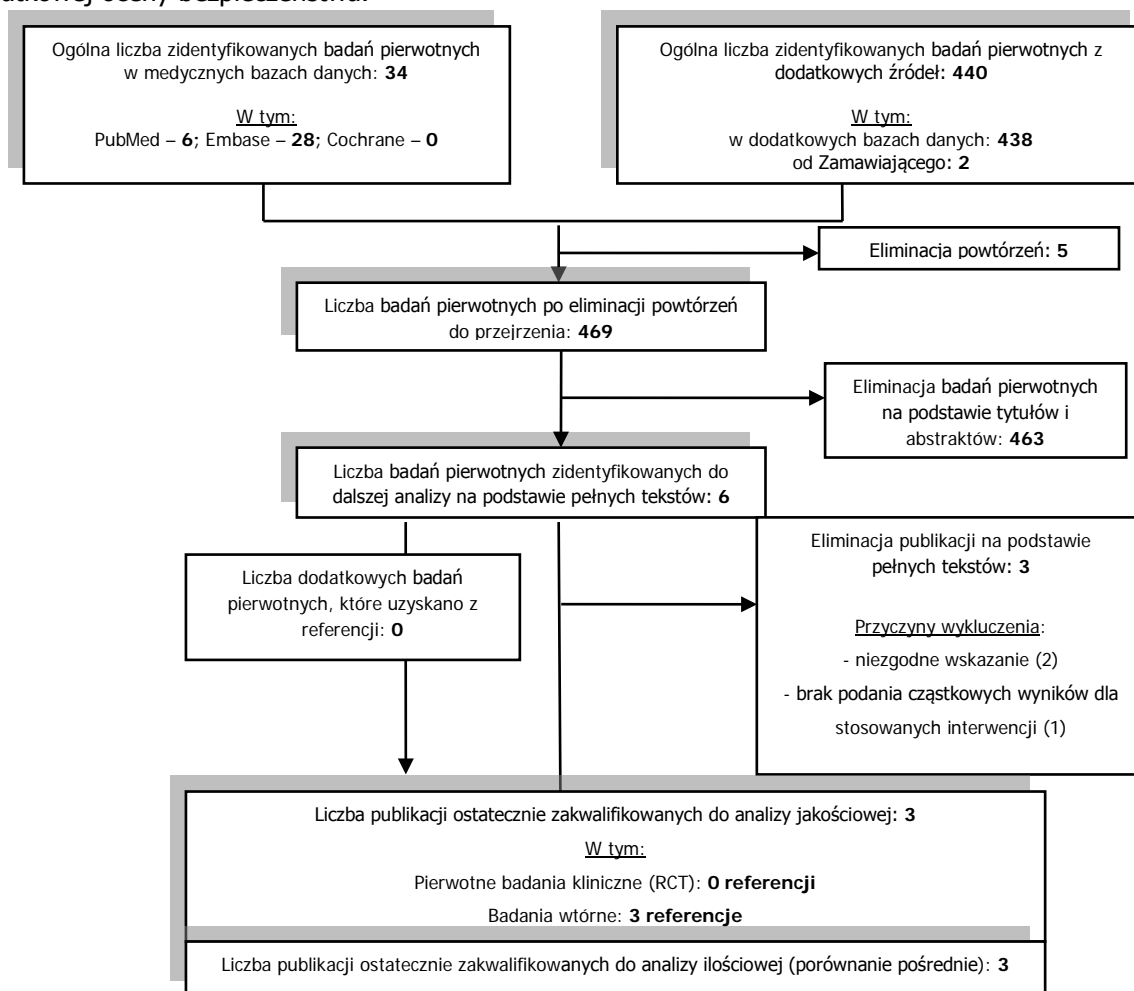
Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów opracowań (badań) wtórnych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Ostatecznie włączono 58 publikacji. Zidentyfikowano 51 opracowań (badań) wtórnych o charakterze przeglądów systematycznych i niesystematycznych, raportów HTA oraz analiz zbiorczych [82]-[132]. Ponadto, do dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa włączono Charakterystykę Produktu Leczniczego Afinitor® [61], streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa [62] i 5 raportów o działaniach niepożądanych [63]-[67].



Schemat 2. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem placebo stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz

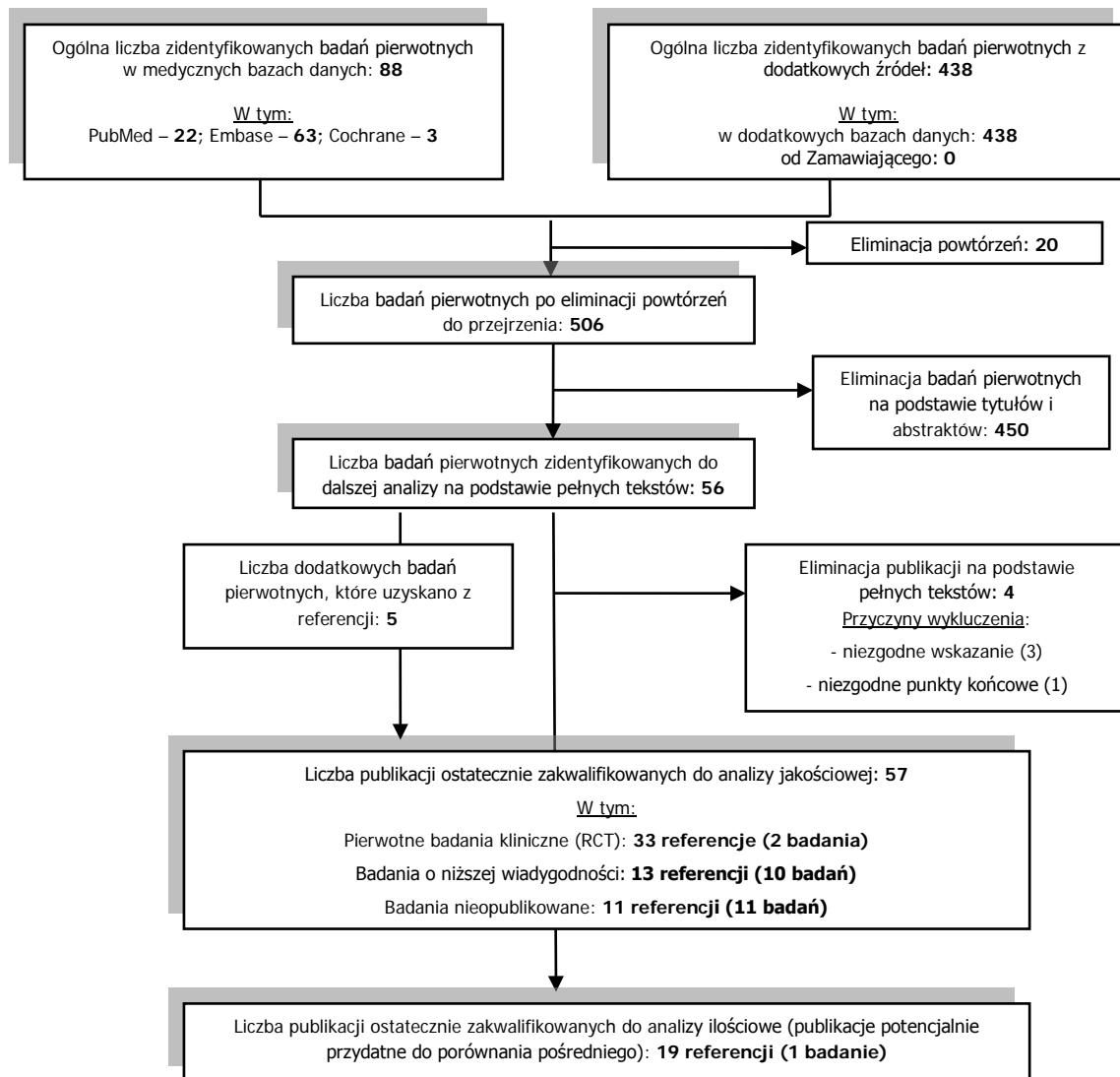
powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (opisane w 19 publikacjach), bezpośrednio porównujące ewerolimus względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym: badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19]. Drugie z odnalezionych randomizowanych badań klinicznych (o akronimie RADIANT-2 [68]-[81]), ze względu na nie w pełni zgodną z analizowanym wskazaniem populację (leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki – 6% osób) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym), zostało zakwalifikowane do dodatkowej oceny bezpieczeństwa.



Schemat 3. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Nie odnaleziono pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych ani

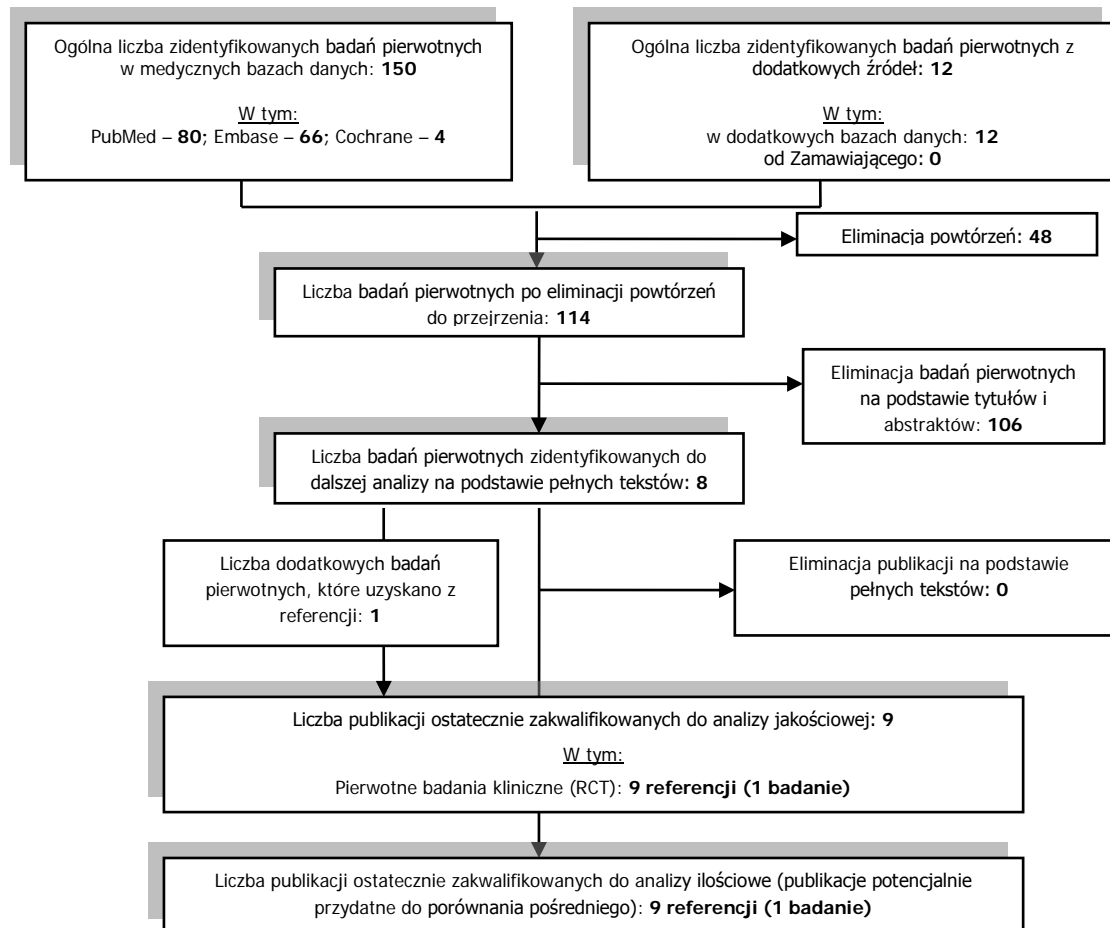
badan o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) bezpośrednio porównujących ewerolimus względem sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Zidentyfikowano jednak 1 opracowanie (badanie) wtórne opisane w 3 referencjach (w tym jednej dostarczonej przez Zamawiającego), dotyczące porównania pośredniego ewerolimusu względem sunitynibu w analizowanym wskazaniu [29]-[30], [31].



Schemat 4. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz praktycznej produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 2 wcześniej zidentyfikowane już randomizowane badania

kliniczne (opisane w 33 publikacjach), bezpośrednio porównujące ewerolimus względem placebo w postępującym analizowanym wskazaniu: [1]-[19], [68]-[81]. Ponadto, zidentyfikowano 10 badań o niższej wiarygodności opisanych w 13. referencjach (5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44]; 5 opisów przypadków [45], [46], [47], [48], [49]) oraz 11 badań nieopublikowanych [50]-[60].



Schemat 5. Diagram selekcji pierwotnych badań klinicznych (zgodny z PRISMA) dotyczący efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) sunitynibu względem placebo stosowanych w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – porównanie pośrednie.

Po uwzględnieniu założonych kryteriów wyszukiwania i przeanalizowaniu tytułów oraz abstraktów pierwotnych badań klinicznych, odrzucono nieprzydatne pod względem tematycznym oraz powtarzające się referencje. Odnaleziono 1 randomizowane badanie kliniczne (opisane w 9 publikacjach), bezpośrednio porównujące sunitynib względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].

14.2. Tabelaaryczne zestawienie publikacji wykluczonych z analizy klinicznej

W analizie uwzględniono jedynie publikacje odnoszące się do wskazania rejestracyjnego dla produktu leczniczego Afinitor[®], dotyczącego ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w porównaniu do wybranych komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo (czyli braku leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby). W analizie nie brano pod uwagę publikacji, w których ewerolimus oraz wybrane komparatory (refundowana technologia opcjonalna – sunitynib lub placebo):

- porównywano z innymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi) od tych uwzględnionych w analizie,
- uwzględniono inną subpopulację (np. dzieci),
- stosowano u zdrowych ochotników,
- oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych,
- stosowano w terapii innych schorzeń,
- testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.

W tabeli poniżej przedstawiono jedynie publikacje wykluczone po analizie pełnej treści artykułów.

Tabela 40. Przyczyny wykluczenia publikacji z analizy klinicznej dotyczących stosowania ewerolimusu (Afinitor[®]) oraz komparatorów: refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) oraz placebo, w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Przyczyna wykluczenia publikacji z analizy klinicznej	Referencje
Inne wskazanie	[133] Blay i wsp. 2011, [137] Klumpen i wsp. 2011, [138] Capdevila i wsp. 2011, [139] Javle i wsp. 2010, [140] Wolpin i wsp. 2009, [141] Tanaka i wsp. 2008, [142] Fischer i wsp. 2011, [148] Health Canada 2010, Paulson i wsp. 2012 [153]
Brak zastosowania ocenianej interwencji wnioskowanej - ewerolimusu	[134] Garcia-Carbonero i wsp. 2010
Opracowania (badania) wtórne, w których nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych dotyczących pNET	[135] Vignot i wsp. 2005, [146] Auernhammer i wsp. 2007
Punkty końcowe niezgodne z tymi analizowanymi w ramach opracowania	[147] Gilbert i wsp. 2010
Artykuły przeglądowe dotyczące sunitynibu w leczeniu NET	[149] Deeks i wsp. 20011, [150] Delbaldo i wsp. 2012, [151] Hubner i wsp. 2011
Wytyczne kliniczne	[136] Kulke i wsp. 2011, [143] Boudreaux i wsp. 2010
Opracowania (badania) wtórne dotyczące efektywności kosztowej	[144] Casciano i wsp. 2012, [145] Casciano i wsp. 2012
Pierwotne badanie kliniczne, w którym pacjenci otrzymywali ewerolimus lub sunitynib w analizowanym wskazaniu, wyniki podano dla obydwu grup zbiorczo	[152] Hentic i wsp. 2012

14.3. Charakterystyki Produktów Leczniczych

14.3.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor® firmy Novartis Europharm Limited [61] oraz streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [62].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Kod ATC: L01XE10.

Mechanizm działania:

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *Mammalian Target of Rapamycin*). 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. 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*.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka. Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą „5” lub napisem „UHE” na jednej stronie i nadrukiem „NVR” na drugiej.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych 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 śródbłonna naczyniowego),
- leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji 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.

Dawkowanie i sposób podawania (dorośli, nowotwory neuroendokrynne trzustki):

Produkt leczniczy Afinitor® powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki leku, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Produkt leczniczy Afinitor® powinien być podawany doustnie raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Produkt leczniczy Afinitor® w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane: W przypadku wystąpienia poważnych i/lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie dawki (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor® a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor® u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat), pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B według skali Child-Pugh), dawkę należy zmniejszyć do 5 mg na dobę. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ewerolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C według skali Child-Pugh). W związku z tym nie zaleca się stosowania ewerolimusu w tej grupie pacjentów.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub jakiegokolwiek składnik pomocniczy preparatu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) zostały szczegółowo omówione w rozdziale 7.1.1 niniejszego opracowania poświęconym dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Ewerolimus 5 mg: 30 tabletek: EU/1/09/538/001, 60 tabletek: EU/1/09/538/002, 90 tabletek: EU/1/09/538/003, 10 tabletek: EU/1/09/538/007.

Ewerolimus 10 mg: 30 tabletek: EU/1/09/538/004, 60 tabletek: EU/1/09/538/005, 90 tabletek: EU/1/09/538/006, 10 tabletek: EU/1/09/538/008.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:

03.08.2009.

14.3.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib) firmy Pfizer Ltd [174].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: LO1XE04.

Mechanizm działania:

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).

Postać farmaceutyczna:

Kapsułka twarda, kapsułka żelatynowa z pomarańczowym wieczkiem i pomarańczowym korpusem, z wykonanymi białym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 12,5 mg lub 25 mg lub 37,5 mg lub 50 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

Wskazania do stosowania:

- w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję,
- w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych,
- **w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.**

Dawkowanie i sposób podawania (w nowotworach neuroendokrynnych trzustki):

Leczenie sunitynibem powinien rozpoczynać lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Może być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.

Dostosowanie dawki: Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym nowotworów neuroendokrynnych wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

Inhibitory/Induktory CYP3A4: Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami oraz inhibitorami CYP3A4.

Wybrane grupy populacji

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sunitynibu u pacjentów poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat): Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u których zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby: U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem

stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.

Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas stosowania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek, czy pacjentom poddawany hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.

Działania niepożądane:

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza). Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u co najmniej 20% pacjentów w badaniach rejestracyjnych prowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki, nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego oraz nowotworami neuroendokrynnymi trzustki) należały: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki, nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego oraz nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w badaniach III fazy, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ($> 1/10$), często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często (od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko (od $\geq 1/10\ 000$ do $> 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane występujące:

- bardzo często: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, zmniejszenie łaknienia, zaburzenia smaku, bóle głowy, nadciśnienie tętnicze, krwotok z nosa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wymioty, nudności, niestrawność, ból brzucha/wzdęcie, zaparcia, ból języka, zażółcenie skóry/przebarwienia skórne/ zaburzenia pigmentacji, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą), wysypka, zmiany koloru włosów, suchość skóry, ból w kończynach, uczucie zmęczenia/osłabienie, zapalenie błon śluzowych, obrzęk,

- często: leukopenia, limfopenia, niedoczynność tarczycy, depresja, odwodnienie, bezsenność, parestezje, zawroty głowy, neuropatia obwodowa, niedoczulica, przeczulica, zwiększone łzawienie, obrzęk powiek, nagłe zaczerwienienie twarzy, uderzenia gorąca, duszność, ból gardła, kaszel, duszność wysiłkowa, suchość błon śluzowych nosa, wysięk opłucnowy, niedrożność nosa, ból w jamie ustnej, wzdęcie, suchość w jamie ustnej, choroba refleksowa przełyku, dysfagia, krwawienie z dziąseł, owrzodzenie jamy ustnej, zapalenie warg, ból odbytu, guzy krwawnicze, dyskomfort w jamie ustnej, krwotok z odbytu, odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu, dyskomfort w nadbrzuszu,
- łysienie, rumień, reakcje skórne, złuszczenie skóry, świąd, zapalenie skóry, obrzęk tkanek oczodołu, zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej/odbarwienie, zmiany skórne, pęcherze, rogowacenie skóry, trądzik, przebarwienie skóry, bóle mięśniowe, bóle stawowe, skurcze mięśni, ból pleców, osłabienie mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe, niewydolność nerek, zmiana barwy moczu, gorączka, dreszcze, ból w klatce piersiowej, ból, zespół rzekomogrypowy, zmniejszenie frakcji wyrzutowej, zmniejszenie masy ciała, zmniejszenie liczby białych krwinek, zwiększenie aktywności lipazy, zmniejszenie liczby płytek krwi, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, zwiększone stężenie amylazy, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, zwiększone ciśnienie tętnicze,
- niezbyt często: pancytopenia, nadwrażliwość, nadczynność tarczycy, zespół ostrego rozpadu guza, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność serca, kardiomiopatia, wysięk osierdziowy, niewydolność lewokomorowa, wydłużenie odstępu QT, zator tętnicy płucnej, krwotok płucny, krwioplucie, ból gardła i krtani, perforacja jelita, zapalenie trzustki, zaburzenia czynności wątroby, egzema, przetoka odbytnicza, przetoka, ostra niewydolność nerek, zespół nerczycowy, białkomocz, nieprawidłowy proces gojenia się ran.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Ltd Ramstage Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

12,5 mg *sunitynibu* - 28 kapsułek: EU/1/06/347/004, 30 kapsułek: EU/1/06/347/001.

25 mg *sunitynibu* - 28 kapsułek: EU/1/06/347/005, 30 kapsułek: EU/1/06/347/002.

37,5 mg *sunitynibu* - 28 kapsułek: EU/1/06/347/008, 30 kapsułek: EU/1/06/347/007.

50 mg *sunitynibu* - 28 kapsułek: EU/1/06/347/006, 30 kapsułek: EU/1/06/347/003.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2006/ 9 stycznia 2012.

14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego

Tabela 41. Charakterystyka badań klinicznych potencjalnie przydatnych do porównania pośredniego ewerolimusu względem sunitynibu poprzez wspólny komparator (placebo) [1]-[19], [20]-[28].

Ewerolimus + BSC vs placebo + BSC						
Badanie Ref.	Opis badania	Populacja	Schemat dawkowania	Oceniane punkty końcowe	Okres leczenia i obserwacji	Ocena Jadad
<p>Badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, z progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy</p> <p>N=410</p> <p>Wiek ≥ 18 lat;</p> <p>stan zdrowia pacjenta w skali WHO ≤ 2</p>	<p><u>Grupa badana</u>: ewerolimus podawany doustnie, w dawce 10 mg/dobę w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).</p> <p><u>Grupa kontrolna</u>: placebo + w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).</p> <p>Terapie dodatkowe m.in. podanie analogów somatostatyny - około 40% osób (nie podano dokładnie jakich).</p>	<p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u> – czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby nowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p><u>ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby</u> – definiowanych jako zgon lub progresja choroby,</p> <p><u>odpowiedź na leczenie</u> – definiowana według kryteriów RECIST,</p> <p><u>przeżycie całkowite</u> – czas od momentu randomizacji do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</p> <p><u>zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki</u>,</p> <p><u>odsetek pacjentów, u których raportowano zmianę wielkości guza względem wartości początkowej</u>,</p> <p><u>Profil bezpieczeństwa</u> (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podejrzanych o związek i niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem), działania niepożądane oceniano w oparciu o <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)</i>; <u>działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów</u>.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: 8,79 miesięcy w grupie badanej (zakres: 0,25-27,47), 3,74 miesiące w grupie kontrolnej (zakres: 0,01-37-79). 31% pacjentów w grupie badanej oraz 11% w grupie kontrolnej otrzymywało leczenie przez okres przynajmniej 12 miesięcy. Zmniejszono dawkę lub czasowo przerwano leczenie wobec 59% pacjentów w grupie badanej i 28% pacjentów w grupie kontrolnej. Mediana okresu obserwacji 17 miesięcy.</p>	4

Sunitynib + BSC vs placebo + BSC						
<p>Badanie o numerze A6181111 [20]-[28]</p>	<p>RCT, podwójnie zamaskowane, wieloośrodkowe, międzynarodowe, w układzie równoległym, <i>superiority</i>, podtyp IIA</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, z progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy. N=171 Wiek ≥18 lat; stan zdrowia pacjenta w skali ECOG: 0 lub 1</p>	<p>Grupa badana: sunitynib podawany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Grupa kontrolna: placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC). Terapie dodatkowe m.in.: podanie analogów somatostatyny – około 28% pacjentów (nie podano dokładnie jakich).</p>	<p><u>Przeżycie wolne od progresji choroby</u> – czas od momentu randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej progresji choroby nowotworowej lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, <u>ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby</u> – definiowanych jako zgon lub progresja choroby, <u>odpowiedź na leczenie</u> – definiowana według kryteriów RECIST, <u>przeżycie całkowite</u> – nie podano definicji punktu końcowego, <u> jakość życia oceniana w oparciu o kwestionariusz European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) quality of- life questionnaire (QLQ-C30, version 3.0).</u> <u>Profil bezpieczeństwa</u> (ryzyko wystąpienia działań niepożądanych podejrzanych o związek i niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem), działania niepożądane oceniano w oparciu o <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)</i>; <u>działania niepożądane występujące u powyżej 15% pacjentów</u>.</p>	<p><u>Okres leczenia</u>: w grupie badanej: 4,6 miesiąca (zakres: 0,4; 17,5); w grupie kontrolnej: 3,7 miesiące (zakres: 0,03; 20,2). 22% pacjentów w grupie badanej oraz 5% w grupie kontrolnej otrzymywało leczenie przez okres przynajmniej 12 miesięcy. <u>Okres obserwacji</u>: nie podano.</p>	<p>3</p>
Komentarz i podsumowanie badań, dla których istniała potencjalnie możliwość przeprowadzenia porównania pośredniego:						
Ewerolimus + BSC vs sunitynib + BSC (wspólny komparator: placebo + BSC)						
<p>Porównanie pośrednie badań o akronimie RADIANT-3 [1]-[19] i numerze A6181111 [20]-[28]</p>	<p>Identyczny opis badania</p>	<p>Różnica w rodzaju nowotworów: w badaniu o akronimie RADIANT-3 pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, w badaniu o numerze</p>	<p>Zarówno ewerolimus jak i sunitynib podawane tą samą drogą (doustnie). W badaniu o akronimie RADIANT-3 i numerze A6181111 pacjenci otrzymywali terapie dodatkowe m.in. w postaci analogów somatostatyny</p>	<p>Identycznie zdefiniowane punkty końcowe dotyczące skuteczności klinicznej (<u>przeżycie wolne od progresji choroby, odpowiedź na leczenie, ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby</u>). Ocena ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych w oparciu o tą samą skalę: <i>National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)</i>.</p>	<p>Różne okresy leczenia i obserwacji: w badaniu o akronimie RADIANT-3 okres leczenia wyniósł 8,79 miesiący w grupie badanej i 3,74 miesiąca w grupie kontrolnej, a okres obserwacji wyniósł 17 miesięcy; w badaniu o numerze A6181111 okres leczenia</p>	<p>Różne: badanie o akronimie RADIANT-3 – 4 punkty, badanie o numerze</p>

14.4. Charakterystyka badań potencjalnie przydatnych do przeprowadzenia porównania pośredniego



		<p>A6181111 pacjenci z wysoko zróżnicowanymi nowotworami trzustki. Duże różnice w liczebności pacjentów włączonych do badań: 410 w badaniu o akronimie RADIANT-3 oraz 171 w badaniu o numerze A6181111. Różnice dotyczyły także stanu zdrowia pacjenta: w badaniu RADIANT-3 uczestniczyli pacjenci z 0,1 oraz 2 stopniem sprawności, natomiast w badaniu A6181111 uczestniczyli pacjenci z 0 i 1 stopniem sprawności.</p>	<p>(40% vs 28% pacjentów); w obu badaniach nie podano dokładnie jakie analogi somatostatyny podawano.</p>	<p>W badaniu o akronimie RADIANT-3 oceniano działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów, a w badaniu o numerze A6181111 działania niepożądane występujące u powyżej 15% pacjentów.</p>	<p>wyniósł 4,6 miesiąca w grupie badanej i 3,7 miesiąca w grupie kontrolnej, nie podano okresu trwania obserwacji.</p>	<p>A6181111 – 3 punkty</p>
<p>Podsumowując, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego wyników badań o akronimie RADIANT-3 oraz o numerze A6181111 ze względu na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • różnice w liczebności włączonych pacjentów (410 osób vs 171 osób), • duże różnice w charakterystyce początkowej pacjentów włączonych do badań (dotyczące rodzaju nowotworu i stanu sprawności pacjenta), • różnice w stosowaniu terapii dodatkowych (różnice w odsetkach osób przyjmujących analogi somatostatyny oraz brak dokładnej informacji o rodzaju podawanych analogów somatostatyny), <ul style="list-style-type: none"> • duże różnice w okresie leczenia (w grupach badanych: 8,79 miesięcy vs 4,6 miesięcy), <ul style="list-style-type: none"> • brak podania informacji o okresie obserwacji w badaniu o numerze A6181111, • różnice w częstości raportowanych działań niepożądanych (co najmniej 10% vs powyżej 15% pacjentów), <ul style="list-style-type: none"> • różnice w ocenie <i>Jadad</i> włączonych badań (4 punkty vs 3 punkty). 						

14.5. Charakterystyki badań włączonych do analizy klinicznej (*critical appraisal*) oraz charakterystyki wyjściowe populacji pacjentów biorących udział w badaniach

Tabela 42. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-3 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].

Badanie o akronimie RADIANT-3 [1]-[19]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie <i>superiority</i>, podtyp badania IIA.</p> <p>Liczba ośrodków: 82 ośrodki w 18 krajach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 4.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, z progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: ewerolimus + BSC; N=207, Grupa kontrolna: placebo + BSC; N=203.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: 8,79 miesięcy w grupie badanej (zakres: 0,25-27,47), 3,74 miesiące w grupie kontrolnej (zakres: 0,01-37-79).</p> <p>Okres obserwacji: mediana 17 miesięcy.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, • ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby, • wskaźnik 3, 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • wskaźnik 3, 6, 12, 18 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego, • odpowiedź na leczenie, • zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, • zmiana wielkości guza względem wartości początkowej, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>brak</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki (nieoperacyjny lub z przerzutami), • udokumentowana radiologicznie progresja choroby (wzrost rozmiarów guza) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • stan zdrowia pacjenta w skali WHO ≤ 2, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • prawidłowa kontrola stężenia lipidów i glukozy, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • embolizacja tętnic wątrobowych w okresie 6. miesięcy przed rozpoczęciem badania (w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania, jeśli mierzalna choroba była zlokalizowana również w innych miejscach organizmu), • krioablacja lub ablacja prądem o częstotliwości radiowej przerzutów do wątroby w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania, • poważna lub niekontrolowana choroba, • wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy mTOR, • długotrwałe przyjmowanie glukokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie kliniczne III fazy; randomizowane (podano opis randomizacji - randomizacja ze stratyfikacją); podwójnie zamaskowane (podano opis metody maskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); brak osób utraconych z badania.</p>			

Tabela 43. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].

Parametr		Grupa badana: ewerolimus + BSC N=207	Grupa kontrolna: placebo + BSC N=203
Wiek, mediana (zakres)		58 (23-87)	57 (20-82)
Płeć, n (%)	mężczyźni	110 (53)	117 (58)
	kobiety	97 (47)	86 (42)
Ocena stanu zdrowia wg WHO, n (%)	0	139 (67)	133 (66)
	1	62 (30)	64 (32)
	2	6 (3)	6 (3)
Histopatologiczny status guza, n (%)	wysoko zróżnicowany	170 (82)	171 (84)
	średnio zróżnicowany	35 (17)	30 (15)
	nieokreślony	2 (1)	2 (1)
Czas od pierwotnej diagnozy nowotworu, n (%)	≤ 6 miesięcy	24 (12)	33 (16)
	>6 miesięcy ≤ 2 lat	65 (31)	43 (21)
	>2 lat ≤ 5 lat	54 (26)	81 (40)
	>5 lat	64 (31)	46 (23)
Czas od progresji choroby do randomizacji, n (%)	≤ 1 miesiąca	73 (35)	61 (30)
	>1 miesiąc ≤ 2 miesiące	43 (21)	53 (26)
	>2 miesiące ≤ 3 miesiące	30 (14)	29 (14)
	>3 miesiące ≤ 12 miesięcy	58 (28)	54 (27)
	>12 miesięcy	3 (1)	1 (<1)
Liczba ognisk choroby nowotworowej, n (%)	1	51 (25)	62 (31)
	2	85 (41)	64 (32)
	≥3	70 (34)	77 (38)
Organy, do których nastąpiły przerzuty, n (%)	wątroba	190 (92)	187 (92)
	trzustka	92 (44)	84 (41)
	węzły chłonne	68 (33)	73 (36)
	płuca	28 (14)	30 (15)
	kości	13 (6)	29 (14)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 44. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o numerze A1681111 dotyczącego zastosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].

Badanie o numerze A1681111 [20]-[28]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie <i>superiority</i>; podtyp badania IIA.</p> <p>Liczba ośrodków: 42 ośrodki w 11 krajach</p> <p>Ocena w skali Jadad: 3.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, z progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: sunitynib + BSC N=86, Grupa kontrolna: placebo + BSC N=85.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Sunitynib podawany doustnie w dawce 37,5 mg na dobę.</p>	<p>Okres leczenia: w grupie badanej: 4,6 miesiąca (zakres: 0,4; 17,5); w grupie kontrolnej: 3,7 miesiące (zakres: 0,03; 20,2)</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>	
		Chorzy utraceni z okresu obserwacji	Oceniane punkty końcowe
		brak	<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, • ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby, • wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • przeżycie całkowite, • wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego, <ul style="list-style-type: none"> • ryzyko zgonu, • jakość życia, • profil bezpieczeństwa.
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki (nieoperacyjny lub z przerzutami), • udokumentowana według kryteriów RECIST progresja choroby w okresie 12. miesiący przed randomizacją, • jedno lub więcej mierzalne ognisko choroby, • stan zdrowia pacjenta w skali ECOG 0-1 • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • słabo zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki, • wcześniejsze leczenie inhibitorami kinaz lub inhibitorami czynnika wzrostu VEGF, • zdarzenia sercowo-naczyniowe lub zator płucny w ciągu ostatnich 12. miesiący, • arytmia, zespół wydłużonego odcinka QT, • objawy przerzutów do mózgu, • frakcja wyrzutowa lewej komory poniżej 50%. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie kliniczne III fazy; randomizowane (nie podano opisu metody randomizacji); podwójnie zamaskowane (nie podano opisu metody maskowania); grupy jednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (patrz tabela z charakterystyką populacji); brak osób utraconych z badania.</p>			

Tabela 45. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o numerze A1681111 dotyczącym zastosowania sunitynibu w dawce 37,5 mg (+ BSC) w porównaniu do placebo (+ BSC) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].

Parametr		Grupa badana: sunitynib + BSC N=86	Grupa kontrolna: Placebo + BSC N=85	
Wiek, mediana (zakres)		56 (25-84)	57 (26-78)	
Wiek ≥65 lat n (%)		22 (26)	23 (27)	
Płeć, n (%)	kobiety	44 (51)	45 (53)	
	mężczyźni	42 (49)	40 (47)	
Rasa, n (%)	biała	48 (56)	53 (62)	
	azjatycka	13 (15)	10 (12)	
	inna lub nieokreślona	25 (29)	22 (26)	
Rejon geograficzny, n (%)	Europa	59 (69)	56 (66)	
	Azja	11 (13)	10 (12)	
	Ameryka lub Australia	16 (19)	19 (22)	
Stan zdrowia pacjenta w skali ECOG, n (%)*	0	53 (62)	41 (48)	
	1	33 (38)	43 (51)	
	2	0 (0)	1 (1)	
Odziedziczone uwarunkowania genetyczne, n (%)	mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1	0 (0)	2 (2)	
	zespół von Hippel-Lindaua	2 (2)	0 (0)	
Czas od diagnozy, lata	mediana	2,4	3,2	
	zakres	0,1 – 25,6	0,1 – 21,3	
Aktywność hormonalna nowotworu, n (%)	nowotwór aktywny hormonalnie	gastrinoma	9 (10)	10 (12)
		glucagonoma	3 (3)	2 (2)
		insulinoma	2 (2)	2 (2)
		vip-secreting tumor	0 (0)	2 (2)
		somatostatinoma	1 (1)	0 (0)
		guzy wydzielające inne lub nieznanne substancje	10 (12)	5 (6)
	nowotwór nieaktywny hormonalnie	42 (49)	44 (52)	
nowotwór o nieokreślonej funkcjonalności	19 (22)	20 (24)		
Liczba miejsc przerzutu, n (%)	1	30 (35)	23 (27)	
	2	31 (36)	26 (31)	
	≥3	24 (28)	35 (41)	
	nieoceniona	1 (1)	1 (1)	
Obecność odległych przerzutów, n (%)	jakikolwiek (łącznie z wątrobą)	82 (95)	80 (94)	
	pozawątrobowy	21 (24)	34 (40)	
Wcześniejsze leczenie, n (%)	operacja	76 (88)	77 (91)	
	radioterapia	9 (10)	12 (14)	
	chemoembolizacja	7 (8)	14 (16)	
	ablacja prądem o częstotliwości radiowej	3 (3)	6 (7)	
	przezskórna alkoholizacja	1 (1)	2 (2)	
	podawanie analogów somatostatyny	30 (35)	32 (38)	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 46. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-1 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [32]-[36].

Badanie o akronimie RADIANT-1 [32]-[36]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne II fazy, nierandomizowane, wieloośrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej; podtyp badania IVA.</p> <p>Liczba ośrodków: 36 ośrodków w 11 krajach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, z progresją choroby po zastosowaniu wcześniejszego leczenia chemioterapeutycznego.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana I: ewerolimus; N=115, Grupa badana II: ewerolimus + długodziałający oktreotydyd; N=45.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem podawanym domięśniowo w dawce ≤ 30 mg raz na 28 dni.</p>	<p>Okres leczenia: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: maksymalnie 16 miesięcy.</p>	
			<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie, • zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, <ul style="list-style-type: none"> • ocena parametrów farmakokinetycznych, • profil bezpieczeństwa.
		<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>brak</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek ≥ 18 lat, • wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynny trzustki (nieoperacyjny lub z przerzutami), • udokumentowana według kryteriów RECIST progresja choroby podczas lub po zakończeniu wcześniejszej chemioterapii, • stan zdrowia pacjenta w skali WHO ≤ 2, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • terapia przeciwnowotworowa w okresie 3. tygodni przed włączeniem do badania, • embolizacja tętnic wątrobowych w okresie 6. miesięcy przed rozpoczęciem badania, • krioablacja w okresie 2. miesięcy przed włączeniem do badania, • równoczesny lub wcześniejszy inny nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed włączeniem do badania, • zaburzenia odporności w historii choroby, • niekontrolowana choroba, • stan zdrowia, który mogły potencjalnie wywołać komplikacje w zastosowanym leczeniu. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie kliniczne II fazy; nierandomizowane; otwarte; brak grupy kontrolnej.</p>			

Tabela 47. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-1 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w monoterapii lub skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [32]-[36].

Parametr		Grupa badana I: ewerolimus N=115	Grupa badana II: ewerolimus + długodziałający oktreotyde N=45
Wiek, mediana (zakres)		55 (23-79)	55 (21-77)
Płeć, n (%)	mężczyźni	66 (57,4)	24 (53,3)
	kobiety	49 (42,6)	21 (46,7)
Rasa, n (%)	Afroamerykanie	4 (3,5)	2 (4,4)
	Azjaci	2 (1,7)	0 (0)
	Biała	106 (92,2)	43 (95,6)
	inna	3 (2,6)	0 (0)
Ocena stanu zdrowia wg WHO, n (%)	0	67 (58,3)	32 (71,1)
	1	38 (33)	9 (20,0)
	2	9 (7,8)	3 (6,7)
	brak danych	1 (0,9)	1 (2,2)
Progresja choroby według kryteriów RECIST, n (%)	tak	114 (99,1)	45 (100)
	nie	1 (0,9)	0 (0)
Histopatologiczny status guza, n (%)	wysoko zróżnicowany	88 (76,5)	35 (77,8)
	średnio zróżnicowany	23 (20)	6 (13,3)
	nisko zróżnicowany	0 (0)	0 (0)
	niezróżnicowany	0 (0)	1 (2,2)
	nieznany	4 (3,5)	3 (6,7)
Czas od pierwotnej diagnozy nowotworu, n (%)	≤ 6 miesięcy	6 (5,2)	0 (0)
	>6 miesięcy ≤ 2 lat	31 (27,0)	6 (13,3)
	>2 lat ≤ 5 lat	38 (33,0)	21 (46,7)
	>5 lat	40 (34,8)	18 (40,0)
Typ nowotworu, n (%)	guz insulिनowy	2 (1,7)	5 (11,1)
	VIP-oma	3 (2,6)	4 (8,9)
	guz gastrynowy	9 (7,8)	6 (13,3)
	glukagonoma	3 (2,6)	2 (4,4)
	guz somatostatynowy	2 (1,7)	0 (0)
	trzustkowy guz polipeptydowy	3 (2,6)	0 (0)
	inny	93 (80,9)	24 (53,3)
Liczba ognisk choroby nowotworowej, n (%)	0	0 (0)	1 (2,2)
	1	19 (16,5)	12 (26,7)
	2	45 (39,1)	19 (42,2)
	>2	51 (44,3)	13 (28,9)
Organy, do których nastąpiły przerzuty, n (%)	wątroba	109 (94,8)	42 (93,3)
	płuca	20 (17,4)	8 (17,8)
	węzły chłonne	55 (47,8)	17 (37,8)
	kości	17 (14,8)	6 (13,3)
	trzustka	53 (46,1)	13 (28,9)
	nadnercza	5 (4,3)	2 (4,4)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



	inne	22 (19,1)	6 (13,3)
Liczba zastosowanych wcześniej leków przeciwnowotworowych, n (%)	1	56 (48,7)	21 (46,7)
	2	26 (22,6)	8 (17,8)
	3	14 (12,2)	7 (15,6)
	>3	19 (16,5)	9 (20,0)
Liczba wcześniejszych schematów chemioterapeutycznych, n (%)	1	62 (53,9)	22 (48,9)
	2	28 (24,3)	13 (28,9)
	3	12 (10,4)	2 (4,4)
	>3	13 (11,3)	7 (15,6)

Tabela 48. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego o akronimie MDACC US-52 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów [37]-[39].

Badanie o akronimie MDACC US-52 [37]-[39]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne II fazy, nierandomizowane, jednoosrodkowe, otwarte, bez grupy kontrolnej; podtyp badania IVA.</p> <p>Liczba ośrodków: jeden ośrodek w Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana I: ewerolimus w dawce 5 mg + długodziałający oktreotydy; N=30,</p> <p>Grupa badana II: ewerolimus w dawce 10 mg + długodziałający oktreotydy; N=30.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg/dobę w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem podawanym domięśniowo w dawce 30 mg raz na 28 dni.</p>	<p>Okres leczenia: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>	
	Chorzy utraceni z okresu obserwacji		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie, • zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, • ocena parametrów laboratoryjnych, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
	brak		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • mierzalny, histologicznie potwierdzony, wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnym (nieoperacyjny lub z przerzutami), • dozwolona była wcześniejsza terapia obejmująca: zabieg chirurgiczny (\geq4 tygodni przed włączeniem do badania), chemioterapię cytotoksyczną (\leq dwóch schematów chemioterapeutycznych), naświetlanie, zastosowanie interferonu, terapii celowanej skierowanej wobec czynników wzrostu lub produktów onkogenów ($>$30 dni przed włączeniem do badania), zastosowanie oktreotydu, • stan zdrowia pacjenta w skali Zubrod \leq 2, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów 		<ul style="list-style-type: none"> • kobiety w ciąży i karmiące, • niekontrolowana cukrzyca, • poważne infekcje, • niekontrolowana choroba nienowotworowa, • stan zdrowia, który mogły potencjalnie wywołać komplikacje w zastosowanym leczeniu, • wcześniejszy nowotwór złośliwy w okresie 5 lat przed włączeniem do badania. 	

<p>wątrobowych oraz funkcji nerek (granulocyty >1500 mm³, hemoglobina >8 g/dl, płytki krwi 100 000 mm³, aminotransferaza alaninowa i asparaginianowa ≤2,5 x ULN, bilirubina < 1,5 x ULN, kreatynina < 1,5 mg/dl,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stosowanie skutecznej metody antykoncepcji, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 	
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie kliniczne II fazy; nierandomizowane; otwarte; brak grupy kontrolnej.	

Tabela 49. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym o akronimie MDACC US-52 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów [37]-[39].

Parametr		Grupa badana I: ewerolimus w dawce 5 mg + długodziałający oktreotyd N=30	Grupa badana II: ewerolimus w dawce 10 mg + długodziałający oktreotyd N=30
Wiek, średnia (SD)		53 (11)	57 (10)
Płeć, n (%)	mężczyźni	14 (47)	17 (57)
	kobiety	16 (53)	13 (43)
Rasa, n (%)	Afroamerykanie lub Azjaci	2 (7)	1 (3)
	Hiszpanie	3 (10)	3 (10)
	biała	25 (83)	25 (83)
Status choroby w momencie rozpoczęcia badania, n (%)	progresja choroby	20 (67)	19 (63)
	stabilizacja choroby	8 (27)	8 (27)
	nieznany	2 (7)	3 (10)
Wcześniejsza terapia, n (%)	oktreotyd	19 (63)	19 (63)
	chemioterapia	13 (43)	12 (40)
	interferon	3 (10)	6 (20)
	bewacyzumab	3 (10)	3 (10)
	embolizacja tętnic wątrobowych	2 (6)	3 (10)
Pierwotna lokalizacja guza, n (%)	żołądek	0 (0)	1 (3)
	płuca	4 (13)	0 (0)
	grasica	1 (3)	0 (0)
	trzustka	13 (43)	16 (53)
	jelito cienkie	7 (23)	9 (30)
	odbyt	1 (3)	2 (7)
	nerki	1 (3)	0 (0)
	nieznana	3 (10)	2 (7)

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 50. Charakterystyka analizy zbiorczej opartej na wynikach pierwotnych badań klinicznych, dotyczącej zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów [40].

Analiza zbiorcza oparta na wynikach badań o akronimach: RADIANT-1 i MDACC US-52 [40]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Analiza zbiorcza oparta na wynikach pierwotnych badań klinicznych II fazy o akronimach: RADIANT-1 i MDACC US-52; podtyp badania IVC.</p> <p>Liczba ośrodków: 36 ośrodków w 11 krajach.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: ewerolimus w dawce 5 lub 10 mg; N=145.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg/dobę.</p>	<p>Okres leczenia: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>
		<p>Oceniane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie, • zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki.
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>Nie podano</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki (nieoperacyjny lub z przerzutami), • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie podano.
Komentarz i ograniczenia badania		
<p>Analiza zbiorcza oparta na wynikach pierwotnych badań klinicznych II fazy o akronimach: RADIANT-1 i MDACC US-52.</p>		

W referencji [40] nie podano szczegółowej charakterystyki wyjściowej populacji biorącej udział w obu analizowanych próbach (RADIANT-1 i MDACC US-52). Charakterystyki populacji wyjściowych zostały przedstawione jednak przy omawianiu obu badań – w powyższych tabelach.

Tabela 51. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego Kulke i wsp. 2010 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z temozolomidem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki [41]*.

Badanie Kulke i wsp. 2010 [41]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne I/II fazy, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej; podtyp badania IVA.</p> <p>Liczba ośrodków: nie podano.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana I: ewerolimus w dawce 5 mg + temozolomid; N=7,</p> <p>Grupa badana II: ewerolimus w dawce 10 mg + temozolomid; N=17.</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg/dobę w skojarzeniu z temozolomidem podawanym doustnie w dawce 150 mg/m² na dobę przez 7 kolejnych dni co 2 tygodnie.</p>	<p>Okres leczenia: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>	
	Oceniane punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • zmiana stężenia chromograniny A, • profil bezpieczeństwa.
	<p>Chorzy utraceni z okresu obserwacji</p> <p>brak</p>		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • zaawansowany nowotwór neuroendokryny trzustki. 		<ul style="list-style-type: none"> • nie podano. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
Badanie kliniczne I/II fazy; nierandomizowane; otwarte; brak grupy kontrolnej.			

* opisano na podstawie abstraktu.

Tabela 52. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym Kulke i wsp. 2010 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z temozolomidem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki [41]*.

Parametr		Grupa badana: ewerolimus w dawce 5 lub 10 mg + temozolomid N=24
Wiek, mediana (zakres)		53 (30-87)
Płeć, n	mężczyźni	14
	kobiety	10
Ocena stanu zdrowia wg ECOG, n	0	13
	1	11

* opisano na podstawie abstraktu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 53. Charakterystyka nierandomizowanego badania klinicznego Chan i wsp. 2010 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z pasyreotydem w leczeniu zaawansowanych rakowiaków i nowotworów neuroendokrynnych trzustki [42]-[44]*.

Badanie Chan i wsp. 2010 [42]-[44]		
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji
<p>Badanie kliniczne I fazy, nierandomizowane, otwarte, bez grupy kontrolnej; podtyp badania IVA.</p> <p>Liczba ośrodków: nie podano.</p> <p>Ocena w skali Jadad: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali NOS: nie dotyczy.</p> <p>Ocena w skali GRADE: niska.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanymi rakowiakami i nowotworami neuroendokrynnymi trzustki.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: ewerolimus + pasyreotydy; N=13 [42], N=22 [43], subpopulacja z nowotworem neuroendokrynnym trzustki: N=3 [42], N=4 [43].</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg/dobę w skojarzeniu z krótkodziałającym pasyreotydem podawanym podskórnie w dawce 600-900 µg przez pierwszych 28 dni, potem w odstępach dwutygodniowych; następnie w skojarzeniu z długodziałającym pasyreotydem podawanym domięśniowo w dawce 40-60 mg raz na 28 dni.</p>	<p>Okres leczenia: nie podano.</p> <p>Okres obserwacji: nie podano.</p>
		Oceniane punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> • odpowiedź na leczenie, • profil bezpieczeństwa.
		Chorzy utraceni z okresu obserwacji
	Nie podano	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnym (nieoperacyjny lub z przerzutami), • co najmniej 4 tygodnie przerwy od: poważnego zabiegu chirurgicznego, zakończenia radioterapii lub stosowania systemowej terapii przeciwnowotworowej, do włączenia do badania, • stan zdrowia pacjenta w skali ECOG równy 0, 1 lub 2, • przewidywana długość życia co najmniej 12 miesięcy, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • negatywne wyniki testów ciążowych, • poziom cholesterolu w surowicy na czczo \leq300 mg/dl lub \leq7,75mmol/l i stężenie trójglicerydów na czczo \leq2,5 x ULN. 		<ul style="list-style-type: none"> • przewlekłe leczenie systemowo podawanymi steroidami lub innymi czynnikami immunosupresyjnymi, • szczepienie żywymi drobnoustrojami chorobotwórczymi podczas badania lub w ciągu tygodnia przed rozpoczęciem badania, • niekontrolowane przerzuty do mózgu lub przestrzeni podpajecznówkowej (w tym pacjenci, wobec których stosowano glikokortykosteroidy w związku z przerzutami), • wcześniejszy lub równoczesny inny nowotwór złośliwy za wyjątkiem: prawidłowo leczonego płaskonabłonkowego lub podstawnokomórkowego raka skóry lub innego nowotworu w stadium przedinwazyjnym lub każdego nowotworu, od którego upłynął 5-letni okres przeżycia wolnego od progresji, • niekontrolowane cukrzyca lub poziom glukozy na czczo $>$ 1,5 x ULN, • objawowa kamica żółciowa, • zastoinowa niewydolność serca, niestabilna dławica piersiowa, trwałe częstoskurcz komorowy, migotanie komór, istotna klinicznie bradykardia, zaawansowany blok serca lub zawał serca w historii choroby w czasie sześciu miesięcy przed włączeniem do badania, • aktywna lub podejrzana niekontrolowana infekcja,

	<p>zaburzenia odporności w historii choroby lub pozytywne wyniki testów na obecność wirusa HIV,</p> <ul style="list-style-type: none"> • stan zdrowia, który mogły potencjalnie wywołać komplikacje w zastosowanym leczeniu: aktywna lub niekontrolowana infekcja/schorzenie, niezłośliwa choroba, osłabienie funkcji żołądkowo-jelitowych lub schorzenie żołądkowo-jelitowe, które mogłoby osłabić wchłanianie ewerolimusu, uzależnienie od leków lub alkoholu w historii choroby w czasie sześciu miesięcy przed włączeniem do badania, • nadwrażliwość na ewerolimus lub inne składniki preparatu, • nadwrażliwość na analogi somatostatyny, • brak stosowania się do zaleceń lekarskich w historii choroby, • stosowanie leków, które mogą zahamować, zaindukować lub być substratem dla CYP3A.
Komentarz i ograniczenia badania	
Badanie kliniczne I fazy; nierandomizowane; otwarte; brak grupy kontrolnej, nie podano ilości osób utraconych z badania.	

* opisano na podstawie abstraktu i danych ze strony rejestrów badań klinicznych.

Tabela 54. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w nierandomizowanym badaniu klinicznym Chan i wsp. 2010 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg w skojarzeniu z pasyreotydem w leczeniu zaawansowanych rakowiaków i nowotworów neuroendokrynych trzustki [42]-[44]*.

Parametr		Grupa badana: ewerolimus w dawce 5 lub 10 mg + pasyreotyd; N= 13
Wiek, mediana (zakres)		61 (38-76)
Płeć, n	mężczyźni	7
	kobiety	6
Ocena stanu zdrowia wg ECOG, n	0	7
	1	5
	2	1
Typ nowotworu	rakowiak	10
	nowotwór trzustki	3

* opisano na podstawie abstraktu.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 55. Charakterystyka randomizowanego badania klinicznego o akronimie RADIANT-2 dotyczącego zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].

Badanie o akronimie RADIANT-2 [68]-[81]			
Typ badania	Populacja	Okres badania i obserwacji	
<p>Badanie kliniczne III fazy, randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną otrzymującą placebo; badanie <i>superiority</i>; podtyp badania IIA.</p> <p>Liczba ośrodków: ośrodki w Australii, Belgii, Kanadzie, Czechach, Finlandii, Francji, Niemczech, Grecji, Izraelu, Włoszech, Holandii, Słowacji, Hiszpanii, Szwecji, Turcji oraz Stanach Zjednoczonych.</p> <p>Ocena w skali Jadad: 5.</p> <p>Ocena w skali GRADE: wysoka.</p>	<p>Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, z progresją choroby w ciągu ostatnich 12 miesięcy.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Grupa badana: ewerolimus + oktreotydy; N=216, (subpopulacja pacjentów nowotworem neuroendokrynnym trzustki N=11).</p> <p>Grupa kontrolna: placebo + oktreotydy; N=213, (subpopulacja pacjentów nowotworem neuroendokrynnym trzustki N=15).</p> <p>Dawka leku:</p> <p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg/dobę.</p> <p>Oktreotydy podawany domięśniowo w dawce 30 mg co 28 dni.</p>	<p>Okres leczenia: 37 tygodni w grupie badanej (zakres 1-163), 36,6 tygodni w grupie kontrolnej (zakres <1-152).</p> <p>Okres obserwacji: 28 miesięcy.</p>	
			Oceniane punkty końcowe
			<ul style="list-style-type: none"> • przeżycie wolne od progresji choroby, <ul style="list-style-type: none"> • przeżycie całkowite, • odpowiedź na leczenie, • zmiana poziomu biomarkerów choroby nowotworowej, • zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej, <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa.
		<p>1 pacjent z grupy kontrolnej</p> <p>1 pacjent z grupy kontrolnej</p>	
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ul style="list-style-type: none"> • wiek \geq 18 lat, • wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnym (nieoperacyjny lub z przerzutami), • udokumentowana radiologicznie progresja choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, • objawy wydzielnicze w historii choroby (biegunka lub uderzenia gorąca) związane z zespołem rakowiaka, • choroba mierzalna według kryteriów RECIST, • stan zdrowia pacjenta w skali WHO \leq 2, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • prawidłowa kontrola poziomu lipidów, • pisemna zgoda na udział w badaniu. 		<ul style="list-style-type: none"> • nowotwór neuroendokrynnym nisko zróżnicowany lub o wysokim stopniu złośliwości. 	
Komentarz i ograniczenia badania			
<p>Badanie kliniczne III fazy; randomizowane (podano opis randomizacji - randomizacja prosta z użyciem systemu głosowego); podwójnie zamaskowane (podano opis metody maskowania); grupy niejednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych (dotyczących: płuc jako pierwotnego źródła nowotworu, oceny stanu zdrowia według skali WHO powyżej 1 oraz wcześniejszego stosowania chemioterapii, które faworyzowały grupę kontrolną; patrz tabela z charakterystyką populacji); podano ilość osób utraconych z badania.</p>			

Tabela 56. Charakterystyka wyjściowa populacji biorącej udział w randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-2 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].

Parametr		Grupa badana: ewerolimus+oktreotydem N=216	Grupa kontrolna: placebo+oktreotydem N=213
Wiek, mediana (zakres)		60 [22; 83]	60 [27; 81]
Płeć n (%)	kobiety	119 (55)	89 (42)
	mężczyźni	97 (45)	124 (58)
Stan zdrowia pacjenta, n (%)*	0	118 (55)	140 (66)
	1	84 (39)	62 (29)
	2	14 (6)	10 (5)
Pierwotna lokalizacja nowotworu n (%)	jelito cienkie	111 (51)	113 (53)
	płuca	33 (15)	11 (5)
	jelito grube	14 (6)	14 (7)
	trzustka	11 (5)	15 (7)
	wątroba	7 (3)	11 (5)
	inne	40 (19)	48 (23)
	brak informacji	0 (0)	1 (0,5)
Wynik badania histopatologicznego, n (%)	wysoko zróżnicowany	166 (77)	175 (82)
	średnio zróżnicowany	38 (18)	30 (14)
	nisko zróżnicowany	1 (0,5)	1 (0,5)
	nieokreślony	11 (5)	6 (3)
	brak informacji	0 (0)	1 (0,5)
Trwałe objawy choroby nowotworowej n (%)^		170 (79)	172 (81)
Organy, do których wystąpiły przerzuty, n (%)	wątroba	198 (92)	196 (92)
	węzły chłonne	80 (37)	85 (40)
	płuca	64 (30)	52 (24)
	kości	35 (16)	24 (11)
	inne	103 (48)	103 (48)
Czas od początkowej diagnozy n (%)	≤ 6 miesięcy	15 (7)	23 (11)
	>6 miesięcy ≤2 lata	45 (21)	53 (25)
	>2 lata ≤5 lat	68 (31)	51 (24)
	>5 lat ≤10 lat	60 (28)	61 (29)
	>10 lat	27 (13)	23 (11)
Wcześniejsza terapia analogami somatostatyny n (%)		173 (80)	166 (78)
Wcześniejsza terapia oktreotydem n (%)		169 (78)	152 (71)
Średni czas leczenia analogami somatostatyny, lata (SD, zakres)		2,6 (2,49; 0,0 - 11,7)	2,6 (2,39; 0,0 - 12,5)
Inne leki przeciwnowotworowe n (%)		99 (46)	82 (38)
Chemioterapia		75 (35)	55 (26)
Immunoterapia		27 (13)	20 (9)
Terapia celowana		15 (7)	16 (8)
Inne		21 (10)	28 (13)

14.6. Badania nieopublikowane

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych na stronach rejestrów badań klinicznych (szczegółowa lista patrz Aneks) zidentyfikowano 11 nieopublikowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) [50]-[60]. Badania te wydają się stanowić istotny punkt odniesienia dla przyszłej oceny klinicznej ewerolimusu w analizowanym wskazaniu w związku z powyższym ich charakterystyka i metody przeprowadzenia zostały opisane poniżej.

Tabela 57. Charakterystyka badań nieopublikowanych [50]-[60].

Ref.	Identyfikator/ Tytuł/ Sponsor badania	Rodzaj badania (metodyka)	Status badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Schemat leczenia	Data rozpoczęcia/ zakończenia badania
[50]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01374451 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Open-label Phase II Multicenter Study Evaluating the Efficacy of Oral Everolimus Alone or in Combination With Pasireotide LAR i.m. in Advanced Progressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors (PNET) - The COOPERATE-2 Study <u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals	Randomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, z grupą kontrolną	W trakcie rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanym, progresywnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki	150	Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg lub ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg w skojarzeniu z długo działającym pasyreotydem w dawce 60 mg podawanym domięśniowo 1 raz na 28 dni	Czerwiec 2011/wrzesień 2015
[51]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01229943 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Randomized Phase II Study of Everolimus Alone Versus Everolimus Plus Bevacizumab in Patients With Locally Advanced or Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors <u>Sponsor badania:</u> Cancer and Leukemia Group B	Randomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, z grupą kontrolną	W trakcie rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanym, progresywnym nowotworem neuroendokrynnym trzustki	138	Ewerolimus podawany doustnie w skojarzeniu z długo działającym oktreatydem podawanym domięśniowo 1 raz na 28 dni lub zastosowanie powyższego schematu w skojarzeniu z bewacyzumabem podawanym dożylnie w 1. i 15. dniu	Październik 2010/czerwiec 2012

[52]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00576680</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase I/II Study of RAD001 in Combination With Temozolomide in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Dana-Farber Cancer Institute</p>	Nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej	W toku	Pacjenci z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki	12	Ewerolimus w skojarzeniu z temozolomidem, podawane doustnie	Maj 2008/grudzień 2012
[53]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00942682</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase I Study of Sorafenib in Combination With RAD001 in Patients With Advanced Neuroendocrine Tumors</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Dana-Farber Cancer Institute</p>	Nierandomizowane badanie kliniczne I fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej	W toku	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi (w tym trzustki)	30	Ewerolimus w skojarzeniu z sorafenibem	Lipiec 2009/sierpień 2012
[54]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01204476</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase I Study of Anti-IGF-1R Monoclonal Antibody, IMC-A12, and mTOR Inhibitor, Everolimus, in Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Carcinoma</p> <p><u>Sponsor badania:</u> M.D. Anderson Cancer Center</p>	Nierandomizowane badanie kliniczne I fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi	27	Ewerolimus w skojarzeniu z cixutumumabem i oktreatydem	Październik 2010/listopad 2010
[55]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT00843531</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Phase II Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RAD001 Plus Erlotinib in Patients With Well- to Moderately-Differentiated Neuroendocrine Tumors</p> <p><u>Sponsor badania:</u> University of California, San Francisco</p>	Nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z wysoko i średnio zróżnicowanym nowotworami neuroendokrynnymi (w tym trzustki)	44	Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 mg na dobę w skojarzeniu z erlotynibem podawanym doustnie w dawce 100 mg na dobę	Czerwiec 2009/grudzień 2012

[56]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01263353</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> An Open-label Phase I Study Evaluating the Safety and Tolerability of Pasireotide LAR in Combination With Everolimus in Advanced Metastatic NETs - The COOPERATE-1 Study</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	Randomizowane badanie kliniczne I fazy, otwarte, z grupą kontrolną	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego oraz dróg oddechowych.	60	Ewerolimus z następującym podaniem pasyreotydu w skojarzeniu z ewerolimusem lub pasyreotydu z następującym podaniem pasyreotydu w skojarzeniu z ewerolimusem	Listopad 2010/październik 2013
[57]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01524783</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Randomized, Double-blind, Multicenter, Phase III Study of Everolimus (RAD001) Plus Best Supportive Care Versus Placebo Plus Best Supportive Care in the Treatment of Patients With Advanced NET of GI or Lung Origin</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	Randomizowane badanie kliniczne III fazy, podwójnie zamaskowane, z grupą kontrolną	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego lub płuc	279	Ewerolimus w skojarzeniu z najlepszym leczeniem objawowym lub placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem objawowym	Marzec 2012/listopad 2017
[58]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01590199</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> Extension Study to the "Open-label Phase I Study Evaluating the Safety and Tolerability of Pasireotide LAR in Combination With Everolimus in Advanced Metastatic NETs - The COOPERATE-1 Study"</p> <p><u>Sponsor badania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	Nierandomizowane badanie kliniczne I fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej (faza przedłużona badania COOPERATE-1)	W toku	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi	60	Ewerolimus w skojarzeniu z pasyreotydem	Kwiecień 2012/kwiecień 2016
[59]	<p><u>Identyfikator badania:</u> NCT01603004</p> <p><u>Oficjalny tytuł badania:</u> A Pilot Study to Identify Potential Imaging and Molecular Predictors of Response to Novel Therapies in Metastatic</p>	Badanie obserwacyjne, kohortowe, bez grupy kontrolnej	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z przerzutowym nowotworem neuroendokrynnym trzustki	20	Ewerolimus lub sunitynib	Maj 2014

	Pancreatic Neuroendocrine Tumors						
[60]	<u>Identyfikator badania:</u> NCT01648465 <u>Oficjalny tytuł badania:</u> Phase II Multicenter Single-arm Study Evaluating the Safety and Efficacy of Everolimus as a First-line Treatment in Newly-diagnosed Patients With Advanced GI Neuroendocrine Tumors	Interwencyjne, nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej	W toku rekrutacji uczestników	Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego lub trzustki	29	Everolimus	Marzec 2016

14.7. Analiza wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 10 badań o niższej wiarygodności, dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Odnaleziono:

- 5 badań bez grupy kontrolnej [32]-[36], [37]-[39], [40], [41], [42]-[44],
- 5 opisów przypadków [45], [46], [47], [48], [49].

Charakterystyki populacji, metody przeprowadzenia oraz wyniki i wnioski uzyskane w poszczególnych badaniach o niższej wiarygodności zostały zaprezentowane w tabelach poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z badań o niższej wiarygodności zostało omówione w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

Tabela 58. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – badania bez grupy kontrolnej [32]-[44].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Yao JC. i wsp. 2009-2011 [32], [33]**, [34]**, [35]***, [36]***			
Nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej, wielośrodkowe, międzynarodowe, przeprowadzone w 36 ośrodkach w latach 2007-2008 Podtyp badania: IVA Sponsor: <i>Novartis</i> .	Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (progresywnymi) Pacjentów zakwalifikowano do poszczególnych grup w zależności od trwającej podczas włączenia do badania terapii oktreotydem <u>Liczebność grup:</u> Grupa pierwsza: ewerolimus N=115	Grupa 1.: (pacjenci przed włączeniem do badania nie otrzymywali leczenia oktreotydem) - ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę; N=115 Grupa 2.: (pacjenci, którzy w momencie włączenia do badania byli leczeni przynajmniej przez 3 miesiące długodziałającym oktreotydem) - ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę + długodziałający	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: <u>Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie</u> w ocenie niezależnego komitetu (częściowa odpowiedź na leczenie): (grupa 1): 11/115 (9,6%); (grupa 2): 2/45 (4,4%); w ocenie badaczy: (grupa 1): 12/115 (10,4%); (grupa 2): 5/45 (11,1%); <u>Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie</u> : (grupa 1): 10,6 miesięcy [95% CI: 9,8%; bd.]; (grupa 2): bd. w ocenie badaczy: (grupa 1): 19,2 miesięcy [95% CI: 5,3; bd.]; (grupa 2): 19,3 [95% CI: 10,6; 19,3]; <u>Stabilizacja choroby</u> w ocenie niezależnego komitetu: (grupa 1): 78/115 (67,8%); (grupa 2): 36/45 (80,0%); w ocenie badaczy: (grupa 1): 71/115 (61,7%); (grupa 2): 31/45 (68,9%); <u>Progresja choroby</u> w ocenie niezależnego komitetu: (grupa 1): 16/115 (13,9%); (grupa 2): 0/45 (0%); w ocenie badaczy: (grupa 1): 21/115 (18,3%); (grupa 2): 5/45 (11,1%); <u>Wskaźnik korzyści klinicznej</u> w ocenie niezależnego komitetu: (grupa 1): 89/115 (77,4%); (grupa 2): 38/45 (84,4%); w ocenie badaczy: (grupa 1): 83/115 (72,2%); (grupa 2): 36/45 (80,0%);

	Grupa druga: ewerolimus + oktreotyd N=45	oktreotyd podawany domięśniowo w dawce maksymalnie 30 mg, co 28 dni: N=45	<p><u>Mediana czasu wolnego od progresji choroby</u> w ocenie niezależnego komitetu: (grupa 1): 9,7 miesiący [95% CI: 8,3; 13,3]; (grupa 2): 16,7 miesiący [95% CI: 11,1; bd.]; w ocenie badaczy: (grupa 1): 8,5 miesiący [95% CI: 7,8; 11,8]; (grupa 2): 15,2 miesiący [95% CI: 9,3; bd.];</p> <p><u>Wskaźnik 6, 12 i 18-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby</u> w ocenie niezależnego komitetu wynosił odpowiednio: (grupa 1): 66,2%, 41,7%, 30,5%; (grupa 2): 76,3%, 57,0%, 46,0%;</p> <p><u>Mediana przeżycia całkowitego</u>: (grupa 1): 24,9 miesiący [95% CI: 20,2; 27,1]; (grupa 2): nie oszacowano;</p> <p><u>Wskaźnik 12 i 24-miesięcznego przeżycia całkowitego</u> wynosił odpowiednio: (grupa 1): 74,5%, 51,1%; (grupa 2): 86,1%, 54,7%.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <p><u>Działania niepożądane w każdym stopniu nasilenia</u> (grupa 1), (grupa 2): zapalenie jamy ustnej: 52/115 (45,2%), 22/45 (48,9%), wysypka: 46/115 (40,0%), 20/45 (44,4%), biegunka: 45/115 (39,1%), 14/45 (31,1%), zmęczenie: 36/115 (31,3%), 16/45 (35,6%), nudności: 34/115 (29,6%), 15/45 (33%), ból głowy: 35/115 (21,7%), 3/45 (6,7%), aftowe zapalenie jamy ustnej: 20/115 (17,4%), 6/45 (13,3%), wymioty: 20/115 (17,4%), 6/45 (13,3%), osłabienie: 17/115 (14,8%), 5/45 (11,1%), obrzęk obwodowy: 17/115 (14,8%), 6/45 (13,3%), spadek masy ciała: 17/115 (14,8%), 7/45 (15,6%), anemia: 15/115 (13,0%), 7/45 (15,6%), jadłowstręt: 15/115 (13,0%), 7/45 (15,6%), hiperglikemia: 15/115 (13,0%), 6/45 (13,3%), świąd: 14/115 (12,2%), 3/45 (6,7%), zaburzenia smaku: 12/115 (10,4%), 6/45 (13,3%), suchość skóry: 11/115 (9,6%), 6/45 (13,3%), trombocytopenia: 9/115 (7,8%), 6/45 (13,3%), neutropenia: 8/115 (7,0%), 6/45 (13,3%), duszności: 8/115 (7,0%), 5/45 (11,1%).</p> <p><u>Do działań niepożądanych stopnia 3/4 w grupie 1. należały:</u> zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, nudności, osłabienie, anemia, jadłowstręt, hiperglikemia, trombocytopenia, neutropenia, duszności.</p> <p><u>Do działań niepożądanych stopnia 3/4 w grupie 2. należały:</u> zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, nudności, osłabienie, obrzęk obwodowy, anemia, jadłowstręt, hiperglikemia, trombocytopenia, duszności.</p>
Wnioski:	Ewerolimus stosowany w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem wykazał skuteczność (mierzoną wskaźnikami obiektywnych odpowiedzi na leczenie i medianą przeżycia wolnego od progresji choroby) w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki, które uległy progresji, pomimo zastosowanej wcześniej systemowej chemioterapii. Zastosowana terapia cechowała się korzystnym profilem bezpieczeństwa.		

Yao JC. i wsp. 2006-2008 [37], [38]**, [39]***			
<p>Nierandomizowane badanie kliniczne II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej, przeprowadzone w latach 2005-2006</p> <p>Podtyp badania: IVA</p> <p>Sponsor: <i>Novartis i National Institutes of Health.</i></p>	<p>Pacjenci z zaawansowanymi wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi (rakowiakami i wyspiakami trzustki)</p>	<p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 mg (N=30) lub 10 mg (N=30) na dobę + długodziałający oktreotydyd podawany domięśniowo w dawce 30 mg, co 28 dni: ogółem: N=60</p>	<p style="text-align: center;">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p><u>Obiektywna odpowiedź na leczenie:</u> (populacja ITT) 12*/60 (20%)</p> <p><u>Częściowa odpowiedź na leczenie:</u> (populacja PPA): 13/60 (22%), (subpopulacja z rakowiakiem): 5/30 (17%), (subpopulacja z wyspiakiem trzustki): 8/30 (27%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 5 mg): 4/30 (13%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 10 mg): 9/30 (30%);</p> <p><u>Stabilizacja choroby:</u> (populacja PPA): 42/60 (70%), (subpopulacja z rakowiakiem): 24/30 (80%), (subpopulacja z wyspiakiem trzustki): 18/30 (60%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 5 mg): 22/30 (73%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 10 mg): 20/30 (67%);</p> <p><u>Progresja choroby:</u> (populacja PPA): 5/60 (8%), (subpopulacja z rakowiakiem): 1/30 (3%), (subpopulacja z wyspiakiem trzustki): 4/30 (13%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 5 mg): 4/30 (13%), (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 10 mg): 1/30 (3%);</p> <p><u>Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby:</u> (populacja ogólna): 60 tygodni [95%CI: 54; 66], (subpopulacja z rakowiakiem): 63 tygodni [95%CI: 55; 71], (subpopulacja z wyspiakiem trzustki): 50 tygodni [95%CI: 31; 70], (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 5 mg): 50 tygodni [95%CI: 23; 78], (subpopulacja otrzymująca ewerolimus w dawce 10 mg): 72 tygodnie [95%CI: 60; 83];</p> <p><u>Mediana przeżycia całkowitego: nieosiągnięta;</u></p> <p><u>Wskaźnik 1,2 i 3-letniego przeżycia całkowitego: 83%, 81%, 78%.</u></p> <p style="text-align: center;">PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <p><u>Działania niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia (populacja ogólna):</u> trombocytopenia: 3/64 (5%), anemia: 2/64 (3%), leukopenia: 3/64 (5%), leukocytoza: 1/64 (2%), hiperglikemia: 6/64 (9%), podniesiony poziom trój glicerydów: 2/64 (3%), hipoglikemia: 2/64 (3%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej 3/64 (5%), hipofosfatemia: 7/64 (11%), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej: 3/64 (5%), hipokaliemia: 2/64 (3%), hiperbilirubinemia: 1/64 (2%), aftowe zapalenie jamy ustnej: 5/64 (8%), zmęczenie: 7/64 (11%), nudności: 1/64 (2%), zmiany w obrębie paznokci: 1/64 (2%), biegunka 7/64 (11%), ból: 2/64 (3%), wysypka: 3/64 (5%), ból brzucha: 2/64 (3%), świąd: 1/64 (2%), zaburzenia smaku: 1/64 (2%), zapalenie płuc: 1/64 (2%).</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Zastosowanie ewerolimusu w dawce 5 lub 10 mg na dobę w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem wykazało znaczną aktywność przeciwnowotworową ocenianą na podstawie takich parametrów jak: prawdopodobieństwo uzyskania odpowiedzi na leczenie i długość przeżycia wolnego od progresji choroby. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii był korzystny; do działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia występujących u ponad 10% pacjentów należały: hipofosfatemia, zmęczenie i biegunka.</p>		

Yao JC. i wsp. 2009-2011 [40]			
<p>Badanie retrospektywne, oparte na wynikach dwóch badań II fazy: [32] i [37] Podtyp badania: IVC Sponsor: <i>Novartis</i>.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanymi wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki</p>	<p>Ewerolimus podawany doustnie w dawce 10 mg na dobę (grupa 1); N=115 [32]; ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg na dobę + długo działający oktreotyd podawany domięśniowo w dawce 30 mg, co 28 dni: N=30; [37]; ogółem: N=145</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: <u>Mediana czasu wolnego od progresji choroby</u> w subpopulacji pacjentów ze zwiększonym (>2xULN) początkowym stężeniem chromograniny A vs subpopulacja pacjentów z prawidłowym (≤2xULN) początkowym stężeniem chromograniny A: 8,34 vs 15,64 miesiąca; HR=0,55; [95%CI: 0,32; 0,95]; p=0,03; <u>Mediana czasu przeżycia całkowitego</u> w subpopulacji pacjentów ze zwiększonym (>2xULN) początkowym stężeniem chromograniny A vs subpopulacja pacjentów z prawidłowym (≤2xULN) początkowym stężeniem chromograniny A: 16,95 miesiąca vs nieosiągnięta; <u>Mediana czasu wolnego od progresji choroby</u> w subpopulacji pacjentów ze zwiększonym (>ULN) początkowym poziomem neurospecyficznej enolazy vs subpopulacja pacjentów z prawidłowym (≤ULN) początkowym poziomem neurospecyficznej enolazy: 7,75 vs 12,29 miesiąca; HR=0,52; [95%CI: 0,31; 0,86]; p=0,01; <u>Mediana czasu przeżycia całkowitego</u> w subpopulacji pacjentów ze zwiększonym (>ULN) początkowym stężeniem neurospecyficznej enolazy vs subpopulacja pacjentów z prawidłowym (≤ULN) początkowym stężeniem neurospecyficznej enolazy: 13,96 vs 24,90 miesiąca HR=0,44; [95%CI: 0,24; 0,79]; p=0,005.</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA: Nie oceniano.</p>
<p>Wnioski:</p>	<p>Zwiększone stężenie początkowe chromograniny A i neurospecyficznej enolazy stanowi ważny czynnik prognostyczny pozwalający wnioskować o efektach klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Wczesna odpowiedź na leczenie definiowana jako ponad 30% spadek początkowego zwiększonego stężenia chromograniny A i neurospecyficznej enolazy lub normalizacji stężenia tych markerów przekłada się na późniejsze korzystne efekty kliniczne obserwowane w analizowanej populacji pacjentów.</p>		
Kulke M i wsp. 2010 [41]			
<p>Nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy, otwarte, bez grupy kontrolnej Podtyp badania: IVA Sponsor: nie podano.</p>	<p>Pacjenci z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki</p>	<p>Temozolomid podawany doustnie w dawce 150 mg/m² na dobę przez 7 kolejnych dni co 2 tygodnie w skojarzeniu z ewerolimusem podawanym doustnie w dawce 5 mg (kohorta 1) lub 10 mg na dobę (kohorta 2)</p>	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA: <u>Częściowa odpowiedź na leczenie</u> 6/17 (35%), <u>stabilizacja choroby</u> 9/1 (53%), <u>progresja choroby</u> 2/17 (12%), <u>spadek stężenia chromograniny A (>50%)</u> 5/11 (45%)</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA: <u>Działania niepożądane w stopniu 3/4 nasilenia</u>: trombocytopenia 4/22 (18%*), limfopenia 5/22 (23%*), neutropenia 2/33 (9%*), hiperglikemia 1/22 (4,5%*), zwiększone stężenie transaminazy 1/22 (4,5%*), podniesiony poziom trójglicerydów 1/22 (4,5%*), wysypka 1/22 (4,5%*).</p>

Wnioski	Wstępne wyniki badania I/II fazy wskazują, iż zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z temozolomidem jest bezpieczne i wykazuje obiecującą skuteczność w terapii zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.		
Chan JA. i wsp. 2010-2011 [42], [43], [44]			
Badanie kliniczne I fazy Podtyp badania: IVA Sponsor: nie podano.	Pacjenci z zaawansowanymi rakowiakami i nowotworami neuroendokrynnymi trzustki	Ewerolimus podawany doustnie w dawce 5 lub 10 mg na dobę w skojarzeniu z krótkodziałającym, a następnie długodziałającym pasyreotydem podawanym podskórnie (N=13) [42], (N=22) [43], subpopulacja z nowotworem neuroendokrynnym trzustki (N=3) [42], (N=4) [43]	<p>SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA:</p> <p><u>Obiektywna odpowiedź na leczenie:</u> 11/11 (100%) [42], 21/21 (100%) [43], <u>stabilizacja choroby</u> 11/11 (100%) [42], 1/21 (4,8%*) [43], <u>progresja choroby</u> 1/21 (4,8%*) [43].</p> <p>PROFIL BEZPIECZEŃSTWA:</p> <p><u>Działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem w stopniu 3. lub powyżej:</u> hiperglikemia 4/12 (33,3%*) [42], 8/21 (38%*) [43], hipofosfatemia 2/12 (16,7%*) [42], 4/21 (19%*) [43], podwyższony poziom alkalicznej fosfatazy 1/12 (8%*) [42], 2/21 (9,5%*) [43], trombocytopenia 3/21 (14%*) [43], limfopenia 2/21 (9,5%*) [43], zapalenia jamy ustnej 1/21 (4,8%*), wydłużenie odstępu QT (w EKG) 1/21 (4,8%*), ból stawów 1/21(4,8%*) Wysypka stopnia 3. (wymagająca redukcji dawki) 1/12 (8%*) [42], 1/21(4,8%*) [43] Biegunka stopnia 3. (wymagająca redukcji dawki) 1/21(4,8%*).</p>
Wnioski	Wstępne wyniki badania I fazy wskazują na aktywność przeciwnowotworową terapii skojarzonej ewerolimusem i pasyreotydem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych. Zastosowana terapia okazała się bezpieczna dla pacjentów, w związku z czym konieczne są dalsze badania dotyczące oceny terapii ewerolimusu stosowanego w dawce 10 mg na dobę i pasyreotydu stosowanego w dawce 60 mg na miesiąc w analizowanym wskazaniu.		

** ze względu na niewielkie różnice w wynikach przedstawionych w abstraktach i publikacjach pełnotekstowych w opisie badania oparto się na wynikach pochodzących z publikacji pełnotekstowych. ***w opisie badań o niższej wiarygodności uwzględniono jedynie główne wyniki badania, przedstawione w publikacjach pełnotekstowych. bd. – brak danych.

Tabela 59. Charakterystyka badań o niższej wiarygodności – opisy przypadków [45]-[49].

Rodzaj badania (metodyka)	Populacja	Schemat leczenia	Wynik (skuteczność kliniczna oraz profil bezpieczeństwa)
Kulke MH. i wsp. 2009 [45]			
Opis 4 przypadków pacjentów Podtyp badania: IVD Sponsor: <i>Novartis</i>	Pacjenci z guzami insulinowymi i nawracającą hipoglikemią, 3 kobiety i 1 mężczyzna w wieku 22-66 lat; N=4	Ewerolimus	Skuteczność kliniczna: <u>Częściowa odpowiedź na leczenie</u> (N=2), <u>czas przeżycia wolnego od progresji choroby</u> wyniósł 16 i 29 miesięcy, <u>stabilizacja choroby</u> przez okres czasu powyżej 6 miesięcy (N=2). Profil bezpieczeństwa U wszystkich pacjentów uzyskano normalizację stężenia glukozy we krwi (N=4).
Wnioski	Leczenie hipoglikemii towarzyszącej złośliwym guzom insulinowym jest trudnym wyzwaniem terapeutycznym. Zastosowanie ewerolimusu w terapii pacjentów z guzami insulinowymi i nawracającą hipoglikemią prowadziło nie tylko do uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie lub stabilizacji choroby nowotworowej, ale również prowadziło do unormowania stężenia glukozy we krwi.		
Mpanaka I i wsp. 2011 [46]*			
Opis 7 przypadków pacjentów Podtyp badania: IVD Sponsor: nie podano	Pacjenci z wysoko zróżnicowanymi przerzutowymi neuroendokrynnymi nowotworami o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, tylko mężczyźni w zakresie wiekowym 36-75; N=7 (subpopulacja z nowotworem neuroendokrynnym trzustki N=5)	Ewerolimus w dawce 10 mg na dobę w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem w dawce 30 mg na miesiąc	Skuteczność kliniczna: <u>Stabilizacja choroby</u> (N=5), <u>progresja choroby</u> (N=2), <u>stabilizacja choroby</u> według kryteriów biochemicznych (N=4). Profil bezpieczeństwa: <u>Działania niepożądane w 1. stopniu nasilenia:</u> aftowe zapalenie jamy ustnej (N=4), wysypka (N=2), biegunka (N=2), hiperglikemia (N=4), anemia (N=3), trombocytopenia (N=1), leukocytopenia (N=2). <u>Działania niepożądane w 2. stopniu nasilenia:</u> hiperglikemia (N=3), anemia (N=1), leukocytopenia (N=1). <u>Hiperlipidemia (nie podano stopnia nasilenia)</u> (N=6).
Wnioski	Pomimo krótkiego okresu obserwacji (średnia 7,8 miesiąca) wyniki badania wskazują na skuteczność i dobry profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem w leczeniu przerzutowych neuroendokrynnych nowotworów o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, które uległy progresji pomimo zastosowanego wcześniej leczenia/		
Fiebrich H i wsp. 2011 [47]			
Opis 3 przypadków pacjentów Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjenci z guzami insulinowymi i hipoglikemią, 2 mężczyzn i 1 kobieta w wieku 55-75 lat; N=3	Ewerolimus w dawce 10 mg na dobę oraz oktreotydy podawany podskórnie w dawce 100 µg	Skuteczność kliniczna: <u>Stabilizacja choroby</u> (N=3) przez odpowiednio 5, 8 oraz ponad 8 miesięcy. Profil bezpieczeństwa: <u>Toksyczność 3. stopnia prowadząca do konieczności redukcji dawki do 5 mg.</u>
Wnioski	Zastosowanie ewerolimusu prowadziło do uzyskania czasowej stabilizacji choroby w populacji pacjentów z przerzutowymi guzami insulinowymi. Jednocześnie w okresie 2 tygodni od rozpoczęcia leczenia ewerolimusem obserwowano wyrównanie stężenia glukozy we krwi u pacjentów, u których występowała hipoglikemia. Normalizacja stężenia glukozy we		

	krwi wskutek zastosowania ewerolimusu wynika najprawdopodobniej ze zmniejszenia ilości glukozy przenikającej do komórek guza i mięśni oraz ze zmniejszenia produkcji insuliny.		
Ferrer-Garcia J i wsp. 2011 [48]			
Opis przypadku Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Pacjent (78 lat) z 32-letnią historią cukrzycy typu 2, przyjmujący insulinę, u którego występowały częste epizody hipoglikemii, niepoddające się terapii i u którego zdiagnozowano nieresekcyjny, przerzutowy guz insulinowy	Ewerolimus w dawce 10 mg na dobę, następnie w dawce 5 mg na dobę	Skuteczność kliniczna: <u>Brak zmian w wielkości przerzutów.</u> Profil bezpieczeństwa: <u>Hiperqlikemia</u> prowadząca do konieczności redukcji dawki leku i wprowadzenia insuliny.
Wnioski	Ewerolimus jest skuteczny w kontroli hipoglikemii towarzyszącej często guzom insulinowym. Hiperqlikemia towarzysząca stosowaniu ewerolimusu jest działaniem niepożądanym łatwym w kontroli przez pacjenta w porównaniu ze złożonymi i często źle tolerowanymi opcjami terapeutycznymi względem tego rzadkiego schorzenia.		
Ong G i wsp. 2010 [49]			
Opis 2 przypadków pacjentów Podtyp badania: IVD Sponsor: brak	Tylko jeden pacjent przyjmował ewerolimus - mężczyzna w wieku 64 lat z przerzutowym guzem insulinowym i hipoglikemią niepoddającą się terapii	Ewerolimus w dawce 5 mg na dobę oraz radioznakowany analog somatostatyny (DOTA-Tyr ³ -octreotide)	Skuteczność kliniczna: <u>Zmniejszenie przerzutów do wątroby.</u> Profil bezpieczeństwa: <u>Zatrzymanie płynów, leukopenia, zapalenie mieszków włosowych na szyi</u> wywołane wirusem <i>Herpes simplex</i> .
Wnioski	Ewerolimus stosowany w skojarzeniu z radioznakowanym analogiem somatostatyny (DOTA-Tyr ³ -octreotide) jest skuteczną opcją w kontroli hipoglikemii towarzyszącej nieresekcyjnym, przerzutowym guzom insulinowym, w przypadku, gdy hipoglikemia nie poddaje się standardowej terapii. Zastosowanie ewerolimusu przynosi też korzyści terapeutyczne w zakresie aktywności przeciwnowotworowej tego leku.		

* opisano na podstawie abstraktu

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Działania niepożądane raportowane w badaniu o akronimie RADIANT-2 oceniano w oparciu o skalę *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0)*. Raportowane działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem dotyczyły ryzyka ich wystąpienia z częstotliwością $\geq 10\%$ [68], [69], $> 5\%$ (stopnia nasilenia 3/4) [9], $\geq 30\%$ (stopnia nasilenia 1-4) [9].

Tabela 60. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane podejrzewane o związek z zastosowanym leczeniem w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79], [80].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji	Nr referencji	Grupa badana ewerolimus+oktreotyd LAR n/N (%)**	Grupa kontrolna: placebo+oktreotyd LAR n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	Wartość NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	ciężkie	nie podano	[9]	126*/215 (58,6)	73*/211 (34,6)	1,69 [1,37; 2,11]	p<0,05	5 [4; 7]
	3/4		[9]	161*/215 (74,9)	109*/211 (51,7)	1,45 [1,25; 1,70]	p<0,05	5 [4; 8]
	1-4		[9], [80]	215*/215 (100)	203*/211 (96,2)	1,04 [1,01; 1,08]	p<0,05	27 [14; 52]
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	133/215 (62)	29/211 (14)	4,50 [3,19; 6,44]	p<0,05	3 [2; 3]
		nie podano	[10]	140*/215 (65)	32*/211 (15)	4,29 [3,10; 6,03]	p<0,05	3 [2; 3]
	1-4	nie podano	[9]	142*/215 (66)	34*/211 (16,1)	4,10 [3,00; 5,69]	p<0,05	3 [2; 3]
	3/4	28 miesięcy	[10], [68], [69], [71]	14/215 (7)	0/211 (0)	Peto OR=7,72 [2,66; 22,38]	p<0,05	16 [10; 26]
		31,1 miesiąca	[75]	8*/215 (3,7)	0/211 (0)	Peto OR=7,50 [1,85; 30,33]	p<0,05	27 [14; 53]
		nie podano	[9]	13*/215 (5,9)	1*/211 (0,5)	12,76 [2,17; 75,87]	p<0,05	18 [11; 39]
nie podano	31,1 miesiąca	[75], [79]	102*/215 (47,4)	23*/211 (10,9)	4,35 [2,92; 6,58]	p<0,05	3 [3; 4]	

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Wysypka	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	80/215 (37)	26/211 (12)	3,02 [2,04; 4,51]	p<0,05	5 [4; 6]
	1-4	nie podano	[9]	94*/215 (43,7)	39*/211 (18,3)	2,37 [1,73; 3,27]	p<0,05	4 [3; 7]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	2/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	p>0,05	-
	nie podano	31,1 miesiąca	[75], [79]	80*/215 (37,2)	26*/211 (12,3)	3,02 [2,04; 4,51]	p<0,05	5 [4; 6]
Zmęczenie	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	67/215 (31)	49/211 (23)	1,34 [0,98; 1,84]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	103*/215 (48)	91*/211 (43)	1,11 [0,90; 1,37]	p>0,05	-
	3/4	28 miesięcy	[68], [69], [71]	14/215 (7)	6/211 (3)	2,29 [0,93; 5,68]	p>0,05	-
		31,1 miesiąca	[75], [79]	14*/215 (6,5)	6*/211 (2,8)	2,29 [0,93; 5,68]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	24*/215 (11)	6*/211 (3)	3,93 [1,69; 9,21]	p<0,05	13 [8; 28]
nie podano	31,1 miesiąca	[75], [79]	68*/215 (31,6)	51*/211 (24,2)	1,31 [0,96; 1,78]	p>0,05	-	
Biegunka	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	59/215 (27)	33/211 (16)	1,75 [1,20; 2,57]	p<0,05	9 [6; 25]
	1-4	nie podano	[9]	117*/215 (54,4)	82*/211 (38,9)	1,40 [1,14; 1,73]	p<0,05	7 [5; 17]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69], [71]	13/215 (6)	5/211 (2)	2,55 [0,97; 6,78]	p>0,05	-
		31,1 miesiąca	[75], [79]	13*/215 (6,0)	5*/211 (2,4)	2,55 [0,97; 6,78]	p>0,05	-
		nie podano	[9]	33*/215 (15,3)	17*/211 (8,0)	1,91 [1,11; 3,30]	p<0,05	14 [8; 83]
	ciężkie	28 miesięcy	[68]	4/215 (2)	1/211 (1)	3,93 [0,60; 26,01]	p>0,05	-
nie podano	31,1 miesiąca	[75]	59*/215 (27,4)	33*/211 (15,6)	1,75 [1,20; 2,57]	p<0,05	9 [6; 25]	
Nudności	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	42/215 (20)	34/211 (16)	1,21[0,81; 1,82]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	90*/215 (42)	63*/211 (30)	1,40 [1,08; 1,82]	p<0,05	9 [5; 35]
	1-4	nie podano	[9]	92*/215 (42,8)	63*/211 (30)	1,43 [1,11; 1,86]	p<0,05	8 [5; 27]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	1/215 (0,5)	2/211 (1)	0,49 [0,06; 3,72]	p>0,05	-
nie podano		[10]	9*/215 (4)	4*/211 (2)	2,21 [0,73; 6,68]	p>0,05	-	
Infekcje ²	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	42/215 (20)	13/211 (6)	3,17 [1,78; 5,71]	p<0,05	8 [6; 14]
		nie podano	[10]	140*/215 (65)	95*/211 (45)	1,45 [1,21; 1,74]	p<0,05	5 [4; 10]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69], [71]	11/215 (5)	1/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]
		nie podano	[10]	30*/215 (14)	11*/211 (5)	2,68 [1,40; 5,16]	p<0,05	12 [7; 31]
Zaburzenia smaku	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	36/215 (17)	7/211 (3)	5,05 [2,36; 10,93]	p<0,05	8 [6; 13]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	p>0,05	-

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym



Anemia	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	33/215 (15)	10/211 (5)	3,24 [1,67; 6,35]	p<0,05	10 [7; 20]
	1-4	nie podano	[9]	65*/215 (30,2)	26*/211 (12,3)	2,45 [1,64; 3,71]	p<0,05	6 [4; 10]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	p>0,05	-
		nie podano	[9]	13*/215 (6,0)	4*/211 (1,9)	3,19 [1,12; 9,19]	p<0,05	25 [12; 209]
Utrata masy ciała	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	32/215 (15)	7/211 (3)	4,49 [2,08; 9,79]	p<0,05	9 [6; 16]
		nie podano	[10]	58*/215 (27)	30*/211 (14)	1,90 [1,28; 2,83]	p<0,05	8 [5; 20]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	4*/215 (2)	22*/211 (<10)	0,18 [0,07; 0,48]	p<0,05	12 [8; 24]
Trombocytopenia	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	30/215 (14)	0/211 (0)	Peto OR=8,39 [4,00; 17,60]	p<0,05	8 [6; 11]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	10/215 (5)	0/211 (0)	Peto OR=7,57 [2,16; 26,50]	p<0,05	22 [12; 40]
		31,1 miesiąca	[75]	10*/215 (4,7)	0/211 (0)	Peto OR=7,57 [2,16; 26,50]	p<0,05	22 [12; 40]
	ciężkie	28 miesięcy	[68]	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	p>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	29/215 (13)	13/211 (6)	2,19 [1,19; 4,07]	p<0,05	14 [8; 59]
		nie podano	[10]	65*/215 (30)	38*/211 (18)	1,68 [1,19; 2,39]	p<0,05	9 [5; 25]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
		nie podano	[10]	4*/215 (2)	2*/211 (<1)	1,96 [0,42; 9,10]	p>0,05	-
Obrzęk obwodowy	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	28/215 (13)	7/211 (3)	3,93 [1,80; 8,65]	p<0,05	11 [7; 22]
		nie podano	[10]	90*/215 (42)	46*/211 (22)	1,92 [1,43; 2,60]	p<0,05	5 [4; 9]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
		nie podano	[10]	4*/215 (2)	4*/211 (2)	0,98 [0,27; 3,54]	p>0,05	-
Obrzęk	1-4	nie podano	[9]	93*/215 (43,3)	49*/211 (23,0)	1,86 [1,40; 2,50]	p<0,05	5 [4; 9]
Hiperglikemia	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	26/215 (12)	4/211 (2)	6,38 [2,38; 17,31]	p<0,05	10 [7; 18]
			[68], [69], [71]	11/215 (5)	1/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]
	3/4	31,1 miesiąca	[75]	11*/215 (5,1)	1*/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]

		28 miesięcy	[9]	15*/215 (6,9)	2*/211 (0,9)	7,36 [1,91; 28,67]	p<0,05	17 [10; 38]
Duszność	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	26/215 (12)	3/211 (1)	8,51 [2,80; 26,18]	p<0,05	10 [7; 16]
		28 miesięcy	[10]	62*/215 (29)	19*/211 (9)	3,20 [2,01; 5,16]	p<0,05	6 [4; 8]
	1-4	nie podano	[9]	69*/215 (32,1)	29*/211 (13,6)	2,34 [1,59; 3,46]	p<0,05	6 [4; 10]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	4/215 (2)	0/211 (0)	Peto OR=7,35 [1,03; 52,59]	p<0,05	54 [22; 1932]
		nie podano	[9]	12*/215 (5,6)	1*/211 (0,5)	11,78 [2,00; 70,33]	p<0,05	20 [12; 45]
		28 miesięcy	[10]	13*/215 (6)	0*/211 (0)	Peto OR=7,68 [2,55; 23,15]	p<0,05	17 [10; 29]
Zdarzenia ze strony układu oddechowego ³	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	25/215 (12)	0/211 (0)	Peto OR=8,17 [3,64; 18,30]	p<0,05	9 [7; 13]
		28 miesięcy	[10]	26*/215 (12)	2*/211 (<1)	12,76 [3,42; 48,23]	p<0,05	9 [7; 15]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	5/215 (2)	0/211 (0)	Peto OR=7,39 [1,27; 43,02]	p<0,05	43 [19; 196]
		28 miesięcy	[10]	6*/215 (3)	0*/211 (0)	Peto OR=7,43 [1,48; 37,15]	p<0,05	36 [17; 103]
Wymioty	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	23/215 (11)	11/211 (5)	2,05 [1,04; 4,06]	p<0,05	19 [10; 288]
	1-4	nie podano	[9]	71*/215 (33,0)	43*/211 (20,2)	1,62 [1,17; 2,25]	p<0,05	8 [5; 24]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	1/215 (0,5)	1/211 (0,5)	0,98 [0,10; 9,36]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	9*/215 (4)	4*/211 (2)	2,21 [0,73; 6,68]	p>0,05	-
Świąd	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	23/215 (11)	8/211 (4)	2,82 [1,32; 6,07]	p<0,05	15 [9; 48]
	3/4	nie podano	[9]	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Astenia	każdy	28 miesięcy	[68], [69]	22/215 (10)	14/211 (7)	1,54 [0,82; 2,91]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	52*/215 (24)	32/211 (15)	1,59 [1,08; 2,37]	p<0,05	12 [7; 68]
	3/4	28 miesięcy	[68], [69]	2/215 (1)	1/211 (0,5)	1,96 [0,26; 14,92]	p>0,05	-
		nie podano	[10]	11*/215 (5)	8*/211 (4)	1,35 [0,57; 3,20]	p>0,05	-
Śródmiąższowa choroba płuc	ciężkie	28 miesięcy	[68]	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	p>0,05	-
Hipokaliemia	3/4	nie podano	[9]	46*/215 (12,5)	3*/211 (1,4)	15,05 [5,08; 45,24]	p<0,05	6 [4; 7]
Ból brzucha	każdy	nie podano	[10]	69*/215 (32)	72*/211 (34)	0,94 [0,72; 1,23]	p>0,05	-
	3/4	nie podano	[9]	23*/215 (10,6)	26*/211 (12,2)	0,87 [0,51; 1,46]	p>0,05	-

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym



		nie podano	[10]	19*/215 (9)	21*/211 (10)	0,89 [0,50; 1,59]	p>0,05	-
	1-4	nie podano	[9]	85*/215 (39,5)	93*/211 (44,1)	0,90 [0,72; 1,12]	p>0,05	-
Zmęczenie/złe samopoczucie	3/4	nie podano	[9]	24*/215 (11,1)	8*/211 (3,8)	2,94 [1,39; 6,31]	p<0,05	14 [8; 41]
	1-4	nie podano	[9]	106*/215 (49,3)	96*/211 (45,5)	1,08 [0,89; 1,33]	p>0,05	-
Niedomykanie zastawki serca	3/4	nie podano	[9]	12*/215 (5,6)	4*/211 (1,9)	2,94 [1,02; 8,56]	p>0,05	-
Zapalenie płuc	3/4	nie podano	[9]	12*/215 (5,6)	2*/211 (0,9)	5,89 [1,50; 23,34]	p<0,05	22 [12; 69]
Tachykardia	3/4	nie podano	[9]	12*/215 (5,6)	0*/211 (0)	Peto OR=7,64 [2,43; 24,06]	p<0,05	18 [11; 32]
Kaszel	każdy	nie podano	[10]	60*/215 (28)	32*/211 (15)	1,84 [1,26; 2,71]	p<0,05	8 [5; 21]
	1-4	nie podano	[9]	66*/215 (30,7)	34*/211 (16,0)	1,91 [1,33; 2,76]	p<0,05	7 [5; 16]
	3/4	nie podano	[10]	2*/215 (1)	0*/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	p>0,05	-
Ból głowy	każdy	nie podano	[10]	65*/215 (30)	49*/211 (23)	1,30 [0,95; 1,79]	p>0,05	-
	1-4	nie podano	[9]	68*/215 (31,6)	50*/211 (23,9)	1,33 [0,98; 1,82]	p>0,05	-
	3/4	nie podano	[10]	0*/215 (0)	2*/211 (1)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,12]	p>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	28 miesięcy		[68]	40/215 (19)	7/211 (3)	5,61 [2,64; 12,07]	p<0,05	7 [5; 11]
	nie podano		[9]	61/215	44/211	1,36 [0,97; 1,91]	p>0,05	-
	31,1 miesiąca		[75]	42*/215 (19,5)	8*/211 (3,8)	5,15 [2,54; 10,60]	p<0,05	7 [5; 10]
Zgon z powodu zastosowanego leczenia	28 miesięcy		[68]	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Zgon z powodu działań niepożądanych	nie podano		[9]	12/215 (5,6)*	5/211 (2,4)*	2,36 [0,88; 6,33]	p>0,05	-
Konieczność redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia	28 miesięcy		[68]	140/215 (65)	74/211 (35)	1,86 [1,52; 2,30]	p<0,05	4 [3; 5]
Konieczność zmiany schematu leczenia	jakakolwiek	nie podano	[9]	144*/215 (67,0)	78*/211 (37,0)	1,81 [1,49; 2,22]	p<0,05	4 [3; 5]
	jednokrotna	nie podano	[9]	33*/215 (15,3)	44*/211 (20,9)	0,74 [0,49; 1,10]	p>0,05	-
	dwukrotna lub ponad dwukrotna	nie podano	[9]	111*/215 (51,6)	35*/211 (16,6)	3,11 [2,26; 4,34]	p<0,05	3 [3; 4]
Przerwanie leczenia	nie podano		[9]	61*/215 (28,3)	44*/211 (20,9)	1,36 [0,97; 1,91]	p>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



** wartości podane w publikacjach [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79], [80]. * wartości obliczone przez Autorów analizy. ¹działania niepożądane obejmowały: zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie ust, owrzodzenie języka. ²wszystkie rodzaje infekcji. ³działania niepożądane obejmowały: zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, nacieki w płucach, zwłóknienie płuc. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Przyczyny zgonu z powodu działań niepożądanych u 12. pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus były następujące: ostra niewydolność nerek (N=1), niewydolność sercowo-płucna/zastoinowa niewydolność serca (N=2), zatrzymanie akcji serca/nagły zgon (N=2), niewydolność wątroby (N=2), zapalenie płuc (N=1), zator płuczny (N=2), sepsa (N=1) oraz zgon z nieustalonych przyczyn (N=1). W grupie przyjmującej placebo przyczyną zgonu z powodu działań niepożądanych były: niewydolność sercowo-płucna (N=1), zatrzymanie akcji serca (N=1) oraz niewydolność wątroby (N=3) [9].

W populacji pacjentów chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokryny (w tym trzustki) przeprowadzono szeroką ocenę profilu bezpieczeństwa stosowanej terapii ewerolimusem, która wykazała, iż **następujące działania niepożądane (niezależnie od okresu obserwacji) występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus podawany w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem:**

- ciężkie, w stopniu nasilenia 3/4 oraz 1-4: działania niepożądane ogółem;
- w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 i 3/4 oraz w stopniu nieokreślonym: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w stopniu 3/4 nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
- w każdym stopniu nasilenia, stopniu nasilenia 1-4 oraz w stopniu nieokreślonym: wysypka;
- w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), hipokaliemia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie płuc, tachykardia;
- w stopniu nasilenia 1-4 oraz w każdym stopniu nasilenia: nudności (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), wymioty, kaszel;
- w każdym stopniu nasilenia oraz 3/4 stopniu nasilenia: infekcje, utrata masy ciała (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), trombocytopenia, hiperglikemia, zdarzenia ze strony układu oddechowego;
- w każdym stopniu nasilenia: zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, świąd, astenia (nie podano dla jakiego okresu obserwacji);
- w każdym stopniu nasilenia i stopniu nasilenia 1-4 oraz 3/4: anemia (nie podano dla jakiego okresu obserwacji), duszność;
- w stopniu nasilenia 1-4: obrzęk;
- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych w okresie obserwacji, dla którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca, konieczność redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia, jakkolwiek oraz dwukrotna lub ponad dwukrotna konieczność zmiany schematu leczenia ($p < 0,05$) [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79].

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosi 28 miesięcy, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym (w tym trzustki), zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem zamiast placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem** u:

- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 14 pacjentów wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 10 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 54 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń ze strony układu oddechowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 43 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zdarzeń ze strony układu oddechowego w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 19 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 15 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia świądu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem konieczności redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia u jednego chorego.

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Obliczone parametry NNH wskazują, iż w analizowanym okresie obserwacji, którego mediana wynosi 31,1 miesiąca, w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym (w tym trzustki), zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem zamiast placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem** u:

- 27 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki w nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki w nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych u jednego chorego.

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji, (dla którego nie podano mediany), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym (w tym trzustki), zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem zamiast placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem** u:

- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem w stopniu poważnym u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 27 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w nieokreślonym stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 14 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 25 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;

- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 20 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokaliemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 14 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia/złego samopoczucia w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 22 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia płuc w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia tachykardii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu w 1-4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 4 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakiegokolwiek konieczności zmiany schematu leczenia u jednego chorego;
- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia dwukrotnej lub ponad dwukrotnej konieczności zmiany schematu leczenia u jednego chorego.

W odniesieniu do zastosowania ewerolimusu w dawce 10 mg podawanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem nie obserwowano istotnych statystycznie różnic, w odniesieniu do następujących działań niepożądanych:

- w stopniu nasilenia 3/4: wysypka, zaburzenia smaku, anemia (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy), utrata masy ciała (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy), zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, wymioty, świąd, niedomykanie zastawki serca, kaszel;
- w każdym stopniu nasilenia i nieokreślonym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie (dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca);
- w stopniu nasilenia 3/4 oraz poważnym stopniu nasilenia: biegunka (w stopniu nasilenia 3/4 dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy i 31,1 miesiąca);
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4 i stopniu nieokreślonym: nudności (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy);
- ciężkie: trombocytopenia, śródmiąższowa choroba płuc;
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: astenia (w każdym stopniu nasilenia dla okresu obserwacji, którego mediana wynosiła 28 miesięcy);
- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 1-4 i 3/4: ból brzucha, ból głowy;
- w stopniu nasilenia 1-4: zmęczenie/złe samopoczucie;

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



- przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych (nie podano okresu obserwacji), zgon z powodu działań niepożądanych, konieczność jednokrotnej zmiany schematu leczenia, przerwanie leczenia ($p > 0,05$) [9], [10], [68], [69], [71], [75], [79].

Tabela 61. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 10%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [81]^@.

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji	Grupa badana ewerolimus+oktreotyd LAR n/N (%)	Grupa kontrolna: placebo+oktreotyd LAR n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p [^]	Wartość NNH [95% CI]
Działania niepożądane ogółem	każdy	nie podano	215/215 (100,0)	203/211 (96,2)	1,04 [1,01; 1,08]	<0,05	27 [14; 52]
	3/4		159/215 (73,9)	106/211 (50,3)	1,47 [1,26; 1,73]	<0,05	5 [4; 7]
Biegunka	każdy		114/215 (53,0)	77/211 (36,5)	1,45 [1,17; 1,81]	<0,05	7 [4; 15]
	3/4		29/215 (13,5)	16/211 (7,6)	1,78 [1,01; 3,16]	>0,05	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy		109/215 (50,7)	24/211 (11,4)	4,46 [3,02; 6,67]	<0,05	3 [3; 4]
	3/4		8/215 (3,7)	0/211 (0)	Peto OR=7,50 [1,85; 30,33]	<0,05	27 [14; 53]
Zmęczenie	każdy		104/215 (48,4)	91/211 (43,1)	1,12 [0,91; 1,38]	>0,05	-
	3/4		24/215 (11,2)	7/211 (3,3)	3,36 [1,52; 7,51]	<0,05	13 [8; 33]
Obrzęk obwodowy	każdy		91/215 (42,3)	46/211 (21,8)	1,94 [1,45; 2,63]	<0,05	5 [4; 9]
	3/4		5/215 (2,3)	4/211 (1,9)	1,23 [0,36; 4,17]	>0,05	-
Nudności	każdy		90/215 (41,9)	64/211 (30,3)	1,38 [1,07; 1,79]	<0,05	9 [5; 42]
	3/4		9/215 (4,2)	5/211 (2,4)	1,77 [0,63; 4,96]	>0,05	-
Wysypka	każdy		88/215 (40,9)	37/211 (17,5)	2,33 [1,68; 3,27]	<0,05	5 [4; 7]
	3/4		3/215 (1,4)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	>0,05	-
Wymioty	każdy		70/215 (32,6)	43/211 (20,4)	1,60 [1,15; 2,22]	<0,05	9 [5; 27]
	3/4		9/215 (4,2)	5/211 (2,4)	1,77 [0,63; 4,96]	>0,05	-
Ból brzucha	każdy	69/215 (32,1)	71/211 (33,6)	0,95 [0,73; 1,25]	>0,05	-	

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym



	3/4		20/215 (9,3)	21/211 (10,0)	0,93 [0,53; 1,66]	>0,05	-
Ból głowy	każdy		65/215 (30,2)	48/211 (22,7)	1,33 [0,97; 1,83]	>0,05	-
	3/4		0/215 (0)	3/211 (1,4)	Peto OR=0,13 [0,01; 1,27]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	każdy		64/215 (29,8)	37/211 (17,5)	1,70 [1,19; 2,43]	<0,05	9 [5; 24]
	3/4		4/215 (1,9)	1/211 (0,5)	3,93 [0,60; 26,01]	>0,05	-
Duszności	każdy		62/215 (28,8)	19/211 (9,0)	3,20 [2,01; 5,16]	<0,05	6 [4; 8]
	3/4		12/215 (5,6)	0/211 (0)	Peto OR=7,64 [2,43; 24,06]	<0,05	18 [11; 32]
Anemia	każdy		60/215 (27,9)	22/211 (10,4)	2,68 [1,72; 4,20]	<0,05	6 [5; 10]
	3/4		11/215 (5,2)	3/211 (1,4)	3,60 [1,10; 11,87]	<0,05	28 [14; 286]
Kaszel	każdy		60/215 (27,9)	31/211 (14,7)	1,90 [1,29; 2,81]	<0,05	8 [5; 19]
	3/4		3/215 (1,4)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	>0,05	-
Utrata masy ciała	każdy		59/215 (27,4)	29/211 (13,7)	2,00 [1,34; 2,99]	<0,05	8 [5; 17]
	3/4		4/215 (1,9)	2/211 (0,9)	1,96 [0,42; 9,10]	>0,05	-
Hipokaliemia	każdy		51/215 (23,7)	7/211 (3,3)	7,15 [3,41; 15,20]	<0,05	5 [4; 7]
	3/4		25/215 (11,6)	1/211 (1,0)	24,53 [4,29; 142,33]	<0,05	9 [7; 14]
Astenia	każdy		51/215 (23,7)	31/211 (14,7)	1,61 [1,08; 2,42]	<0,05	12 [7; 65]
	3/4		11/215 (5,1)	8/211 (3,8)	1,35 [0,57; 3,20]	>0,05	-
Gorączka	każdy		43/215 (20,0)	23/211 (10,9)	1,83 [1,16; 2,93]	<0,05	11 [7; 45]
	3/4		3/215 (1,4)	3/211 (1,4)	0,98 [0,23; 4,21]	>0,05	-
Zaburzenia smaku	każdy		42/215 (19,5)	12/211 (5,7)	3,43 [1,89; 6,31]	<0,05	8 [5; 13]
	3/4		1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	>0,05	-
Świąd	każdy		41/215 (19,1)	12/211 (5,7)	3,35 [1,84; 6,17]	<0,05	8 [6; 14]
	3/4		0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Hiperglikemia	każdy		40/215 (18,6)	9/211 (4,3)	4,36 [2,22; 8,69]	<0,05	7 [5; 12]

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



	3/4		15/215 (7,0)	1/211 (0,5)	14,72 [2,52; 86,95]	<0,05	16 [10; 30]
Ból stawów	każdy		38/215 (17,7)	28/211 (13,3)	1,33 [0,85; 2,08]	>0,05	-
	3/4		2/215 (0,9)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	>0,05	-
Trombocytopenia	każdy		33/215 (15,3)	1/211 (0,5)	32,39 [5,71; 186,64]	<0,05	7 [5; 10]
	3/4		10/215 (4,7)	1/211 (0,5)	9,81 [1,64; 59,25]	<0,05	24 [13; 70]
Ból pleców	każdy		33/215 (15,3)	40/211 (19,0)	0,81 [0,53; 1,23]	>0,05	-
	3/4		2/215 (0,9)	5/211 (2,4)	0,39 [0,09; 1,73]	>0,05	-
Krwawienie z nosa	każdy		33/215 (15,3)	4/211 (1,9)	8,10 [3,07; 21,67]	<0,05	8 [6; 12]
	3/4		0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Ból kończyn	każdy		32/215 (14,9)	25/211 (11,8)	1,26 [0,78; 2,04]	>0,05	-
	3/4		2/215 (1,0)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	>0,05	-
Zaparcia	każdy		31/215 (14,4)	22/211 (10,4)	1,38 [0,83; 2,30]	>0,05	-
	3/4		0/215 (0)	1/211 (0,5)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	>0,05	-
Zawroty głowy	każdy		29/215 (13,5)	23/211 (10,9)	1,24 [0,75; 2,06]	>0,05	-
	3/4		1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	>0,05	-
Aftowe zapalenie jamy ustnej	każdy		27/215 (12,6)	3/211 (1,4)	8,83 [2,91; 27,13]	<0,05	9 [7; 15]
	3/4		2/215 (0,9)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	>0,05	-
Infekcje górnych dróg oddechowych	każdy		27/215 (12,6)	10/211 (4,7)	2,65 [1,34; 5,28]	<0,05	13 [8; 39]
	3/4		1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	>0,05	-
Wzdęcia	każdy		27/215 (12,6)	28/211 (13,3)	0,95 [0,58; 1,54]	>0,05	-
	3/4		0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Infekcje dróg moczowych	każdy		26/215 (12,1)	17/211 (8,1)	1,50 [0,85; 2,67]	>0,05	-
	3/4		4/215 (1,9)	2/211 (0,9)	1,96 [0,42; 9,10]	>0,05	-
Nadciśnienie	każdy		25/215 (11,6)	20/211 (9,5)	1,23 [0,71; 2,13]	>0,05	-

	3/4		3/215 (1,4)	4/211 (1,9)	0,74 [0,19; 2,91]	>0,05	-
Ból górnej części brzucha	każdy		23/215 (10,7)	28/211 (13,3)	0,81 [0,48; 1,34]	>0,05	-
	3/4		2/215 (0,9)	4/211 (1,9)	0,49 [0,11; 2,27]	>0,05	-
Suchość skóry	każdy		23/215 (10,7)	5/211 (2,4)	4,51 [1,82; 11,33]	<0,05	13 [8; 26]
	3/4		0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Odwodnienie	każdy		22/215 (10,2)	13/211 (6,2)	1,66 [0,87; 3,18]	>0,05	-
	3/4		9/215 (4,2)	1/211 (0,5)	8,83 [1,47; 53,71]	<0,05	27 [14; 95]
Ból mięśniowo-szkieletowy	każdy		20/215 (9,3)	22/211 (10,4)	0,89 [0,51; 1,57]	>0,05	-
	3/4		1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	>0,05	-
Zapalenie nosogardzieli	każdy		19/215 (8,8)	26/211 (12,3)	0,72 [0,41; 1,25]	>0,05	-
	3/4		0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-

*wartości podane w publikacji [81]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. ^zsumowano działania niepożądane stopnia 3 oraz stopnia 4. @ w referencji [80] wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych różniły się nieznacznie od wyników podanych w referencji [81], w tabeli odwołano się do wyników zaprezentowanych w referencji [81]. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

Wykazano, że **następujące działania niepożądane niezależne od związku ze stosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem:**

- w każdym stopniu nasilenia oraz w stopniu nasilenia 3/4: działania niepożądane ogółem, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, duszności, anemia, hipokaliemia, hiperglikemia, trombocytopenia;
- w każdym stopniu nasilenia: biegunka, obrzęk obwodowy, nudności, wysypka, wymioty, zmniejszenie apetytu, kaszel, utrata masy ciała, astenia, gorączka, zaburzenia smaku, świąd, krwawienie z nosa, aftowe zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, suchość skóry;
- w stopniu nasilenia 3/4: zmęczenie, odwodnienie ($p < 0,05$) [81].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany w związku z czym obliczone parametry NNH należy interpretować z dużą ostrożnością), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynny (w tym trzustki), zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem zamiast placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem** u:

- 27 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ogółem w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia biegunki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;

- 3 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 27 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zapalenia błony śluzowej jamy ustnej w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmęczenia w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia obrzęku obwodowego bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia nudności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wysypki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia wymiotów bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zmniejszenia apetytu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 18 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia duszności w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 6 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 28 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia anemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia kaszlu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem utraty masy ciała bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokaliemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 28 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hipokaliemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 12 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia astenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 11 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia gorączki bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia zaburzeń smaku bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia świądu bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 16 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia hiperglikemii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 7 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 24 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia trombocytopenii w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego;
- 8 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia krwawienia z nosa bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 9 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia aftowego zapalenia jamy ustnej bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia infekcji górnych dróg oddechowych bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia suchości skóry bez względu na stopień nasilenia u jednego chorego;
- 27 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia odwodnienia w 3/4 stopniu nasilenia u jednego chorego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w odniesieniu do następujących działań niepożądanych niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem:

- w stopniu nasilenia 3/4: biegunka, obrzęk obwodowy, nudności, wysypka, wymioty, zmniejszenie apetytu, kaszel, utrata masy ciała, astenia, gorączka, zaburzenia smaku, aftowe zapalenie jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych;
- w każdym stopniu nasilenia: zmęczenie, wzdęcia, odwodnienie, zapalenie nosogardzieli;
- w każdym stopniu nasilenia oraz stopniu nasilenia 3/4: ból brzucha, ból głowy, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, zaparcia, zawroty głowy, infekcje dróg moczowych, nadciśnienie, ból górnej części brzucha, ból mięśniowo-szkieletowy ($p > 0,05$) [81].

Tabela 62. Liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiły poszczególne ciężkie działania niepożądane niezależne od związku z zastosowanym leczeniem (z częstością co najmniej 1%) w grupie badanej otrzymującej ewerolimus w dawce 10 mg (+ oktreotyd LAR) w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo (+ oktreotyd LAR) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami nisko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [80], [81].

Analizowany parametr	Okres obserwacji (mediana)	Grupa badana ewerolimus + oktreotyd LAR n/N (%)*	Grupa kontrolna placebo + oktreotyd LAR n/N (%)*	RR/Peto OR [95% CI]**	Wartość p**	Wartość NNH [95% CI]*
Działania niepożądane ogółem	nie podano	122/215 (56,7)	73/211 (34,6)	1,64 [1,32; 2,05]	<0,05	5 [4; 8]
Działania niepożądane żołądkowo-jelitowe		46/215 (21,4)	34/211 (16,1)	1,33 [0,89; 1,98]	>0,05	-
Infekcje i zarażenia pasożytami		25/215 (11,6)	10/211 (4,7)	2,45 [1,23; 4,93]	<0,05	15 [9; 58]
Działania niepożądane ogólne i działania w miejscu podania		24/215 (11,2)	14/211 (6,6)	1,68 [0,91; 3,14]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem oddechowym		22/215 (10,2)	5/211 (2,4)	4,32 [1,73; 10,87]	<0,05	13 [8; 29]
Działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania		2/215 (0,9)	6/211 (2,8)	0,33 [0,08; 1,40]	>0,05	-
Działania niepożądane sercowe		13/215 (6,0)	17/211 (8,1)	0,75 [0,38; 1,48]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem nerwowym		12/215 (5,6)	7/211 (3,3)	1,68 [0,70; 4,08]	>0,05	-

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych	12/215 (5,6)	6/211 (2,8)	1,96 [0,78; 4,98]	>0,05	-
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	10/215 (4,7)	8/211 (3,8)	1,23 [0,51; 2,96]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi	8/215 (3,7)	4/211 (1,9)	1,96 [0,64; 6,06]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem naczyniowym	7/215 (3,3)	4/211 (1,9)	1,72 [0,55; 5,43]	>0,05	-
Działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym	7/215 (3,3)	3/211 (1,4)	2,29 [0,65; 8,05]	>0,05	-
Zaburzenia w badaniach laboratoryjnych	7/215 (3,3)	2/211 (0,9)	3,43 [0,82; 14,44]	>0,05	-
Urazy, zatrucia i stany w miejscu podania	5/215 (2,3)	5/211 (2,4)	0,98 [0,31; 3,13]	>0,05	-
Zaburzenia endokryjne	4/215 (1,9)	1/211 (0,5)	3,93 [0,60; 26,01]	>0,05	-
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (łącznie z cystami i polipami)	2/215 (0,9)	3/211 (1,4)	0,65 [0,13; 3,24]	>0,05	-
Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne	2/215 (0,9)	1/211 (0,5)	1,96 [0,26; 14,92]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej	2/215 (0,9)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	>0,05	-
Zaburzenia psychiczne	1/215 (0,5)	1/211 (0,5)	0,98 [0,10; 9,36]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony ucha i błędnika	1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony oka	0/215 (0)	1/211 (0,5)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	>0,05	-
Zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi	0/215 (0)	1/211 (0,5)	Peto OR=0,13 [0,003; 6,69]	>0,05	-

*wartości podane w publikacji [80], [81]. ** wartości obliczone przez Autorów analizy. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

14.8. Badania włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Przeprowadzona ocena profilu bezpieczeństwa wykazała, że **następujące ciężkie działania niepożądane niezależne od związku z zastosowanym leczeniem występowały istotnie statystycznie częściej w grupie stosującej ewerolimus w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem**: działania niepożądane ogółem, infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane związane z układem oddechowym ($p < 0,05$) [80], [81].

Obliczone parametry NNH wskazują, iż w niezdefiniowanym okresie obserwacji (dla którego nie podano mediany), w populacji pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym (w tym trzustki) zastosowanie **ewerolimusu w dawce 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem zamiast placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem** u:

- 5 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia jakichkolwiek poważnych działań niepożądanych u jednego chorego;
- 15 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych Infekcji i zarażeń pasożytami u jednego chorego;
- 13 pacjentów wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych związanych z układem oddechowym u jednego chorego.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem ewerolimusu w dawce 10 mg podawanym w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem, względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w odniesieniu do następujących poważnych działań niepożądanych niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem: działania niepożądane żołądkowo-jelitowe, niepożądane ogólne i działania w miejscu podania, działania niepożądane związane z zaburzeniami metabolizmu i odżywiania, działania niepożądane sercowe, działania niepożądane związane z układem nerwowym, działania niepożądane dotyczące nerek i dróg moczowych, zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej, działania niepożądane związane z wątrobą i drogami żółciowymi, działania niepożądane związane układem naczyniowym, działania niepożądane związane z układem krwionośnym i limfatycznym, zaburzenia w badaniach laboratoryjnych, urazy, zatrucia i stany w miejscu podania, zaburzenia endokryne, nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (łącznie z cystami i polipami), wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne, zaburzenia ze strony skóry i tkanki podskórnej, zaburzenia psychiczne, zaburzenia ze strony ucha i błędnika, zaburzenia ze strony oka zaburzenia ze strony układu rozrodczego i piersi ($p > 0,05$) [80], [81].

14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych zidentyfikowano 51 opracowań wtórnych dotyczących zastosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Odnaleziono:

- 4 raporty HTA oraz zapis dyskusji komitetu doradczego do spraw leków onkologicznych (ang. *Oncologic Drugs Advisory Committee, ODAC*), działającego przy FDA [82]-[86],
- jedna analiza zbiorcza [87],
- 3 przeglądy systematyczne [88], [89], [90],
- 42 przeglądy niesystematyczne [91]-[132].

Charakterystyka uwzględnionych opracowań (badań) wtórnych została zaprezentowana w tabeli poniżej. Podsumowanie analizy wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych zostało omówione w rozdziale 8. niniejszego opracowania.

Tabela 63. Charakterystyka opracowań (badań) wtórnych [82]-[132].

Ref./ Autor/ Rok	Cel opracowania/ analizowana populacja/ interwencja wnioskowana	Kryteria włączenia badań w ramach opracowania/ badania włączone	Wyniki i wnioski autorów opracowania	Komentarz
Przeglądy systematyczne, raporty HTA, analizy zbiorcze				
[82] EPAR 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi</p> <p><u>Analizowana interwencja</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Nie podano metod wyszukiwania.</p> <p>Do opracowania włączono 3 badania kliniczne o akronimach: RADIANT-3 [1], RADIANT-2 [68] i RADIANT-1 [32]</p>	<p>Odnalezione badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym także trzustki, którzy przyjmowali ewerolimus, zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym z oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Nie wykazano istotnej statystycznie przewagi ewerolimusu nad placebo w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z rakowiakiem. Analizowane badania potwierdzają</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które porównywały ewerolimus z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym</p>

14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

	<u>wnioskowana: everolimus</u>		też dobry profil bezpieczeństwa stosowania everolimusu, zbliżony do tego raportowanego dla powyższego leku w terapii innych nowotworów	trzustki)
[83] NHSC 2008	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania everolimusu w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym</p> <p><u>Analizowana interwencja wnioskowana: everolimus</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano metod wyszukiwania. Do analizy włączono 3 badania kliniczne o akronimach: RADIANT-3 [1], RADIANT-2 [68] i RADIANT-1 [32]</p>	Nie podano wyników ani wniosków z odnalezionych badań.	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które porównywały everolimus z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)
[84], [85] FDA 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania everolimusu w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym lub płucnym</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym lub płucnym</p> <p><u>Analizowana interwencja wnioskowana: everolimus</u></p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Nie podano metod wyszukiwania. Do analizy włączono 3 badania kliniczne o akronimach: RADIANT-3 [1], RADIANT-2 [68] i RADIANT-1 [32]</p>	Odnalezione badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnym, w tym także trzustki, którzy przyjmowali everolimus, zarówno w monoterapii jak i leczeniu skojarzonym z oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Autorzy opracowania wskazują, iż uzyskane wyniki należy skonfrontować z działaniami niepożądanymi towarzyszącymi terapii everolimusem oraz uwzględnić brak wykazania przewagi everolimusu nad placebo w odniesieniu do przeżycia całkowitego. Podobne wnioski zostały wyciągnięte przez uczestników dyskusji komitetu doradczego do spraw leków onkologicznych (ang. <i>Oncologic Drugs Advisory Committee</i> , ODAC), działającego przy FDA [85]	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, zawarte w przeglądzie, które porównywały everolimus z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)
[86] Ujeyl 2011	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania everolimusu w leczeniu nieresekcyjnych lub z</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano bazy <i>Embase</i>, <i>Ovid Medline</i>, <i>CRD Database</i> and <i>Cochrane Library</i> bez określonego przedziału</p>	Odnalezione badania kliniczne II i III fazy wskazują na efektywność kliniczną everolimusu mierzoną przeżyciem wolnym od progresji choroby, brak jednoznacznych danych wskazujących na wydłużenie	W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, na

	<p>przerzutami nowotworów neuroendokrynnych o pochodzeniu trzustkowym</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi o pochodzeniu trzustkowym</p> <p><u>Analizowana interwencja wnioskowana:</u> ewerolimus</p>	<p>czasowego.</p> <p>Zidentyfikowano 91 referencji w tym trzy dotyczące analizowanego wskazania: RADIANT-3 [1], RADIANT-1 [32] i MDACC US-52 [37]</p>	<p>przeżycia całkowitego w wyniku stosowania ewerolimusu względem placebo. Lek charakteryzuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa i jest zalecaną opcją terapeutyczną w przypadku progresji nowotworów neuroendokrynnych trzustki.</p>	<p>podstawie których Autorzy badania wtórnego porównywali efektywność kliniczną ewerolimusu w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki</p>
<p>[87] Novartis 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania ewerolimusu w leczeniu progresywnych, zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z progresywnymi, zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi</p> <p><u>Analizowana interwencja wnioskowana:</u> ewerolimus</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>Nie podano metod wyszukiwania ani liczby włączonych badań</p>	<p>Odnalezione badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym także trzustki, którzy przyjmowali ewerolimus, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Uzyskane wyniki w dłuższym okresie obserwacji przełożą się najprawdopodobniej na wydłużenie przeżycia całkowitego wskutek zastosowania ewerolimusu. Lek charakteryzuje się również korzystnym profilem bezpieczeństwa</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, na podstawie których Autorzy badania wtórnego porównywali efektywność kliniczną ewerolimusu w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)</p>
<p>[88] Lebwochl 2011</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena zastosowania ewerolimusu w leczeniu onkologicznym</p> <p><u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowotworami</p> <p><u>Analizowana interwencja wnioskowana:</u> ewerolimus</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u></p> <p>przeszukano bazy <i>PubMed bez określonego przedziału</i> czasowego oraz referencje odnalezionych publikacji i doniesienia z głównych konferencji onkologicznych. Uwzględniono jedynie publikacje w języku angielskim. Zastosowano następujące słowa kluczowe: ewerolimus lub rapamycyna i nowotwór. Nie podano liczby włączonych badań</p>	<p>Odnalezione badania kliniczne II i III fazy wskazują na efektywność kliniczną ewerolimusu w monoterapii lub terapii skojarzonej z innymi czynnikami w terapii licznych nowotworów, w tym nowotworów neuroendokrynnych</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, na podstawie których Autorzy badania wtórnego porównywali efektywność kliniczną ewerolimusu w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)</p>

14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

<p>[89] Faivre 2010</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena nowych terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi <u>Analizowana interwencja:</u> nowe terapie przeciwnowotworowe</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> przeszukano bazy <i>PubMed</i> i <i>MEDLINE</i> w zakresie czasowym do stycznia 2010 oraz referencje odnalezionych publikacji. Uwzględniono jedynie pełnotekstowe publikacje w języku angielskim. Zastosowano następujące słowa kluczowe: nowotwór neuroendokrynni oraz angiogeneza, VEGFR, PDGFR, sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, talidomid, inhibitory kinazy mTOR, rapamycyna, pochodne rapamycyny, temozolomid, streptozotocyna, analogi somatostatyny, inhibitor IGF1-R, wyspiak trzustki, rakowiak, terapia celowana, leczenie cytotoksyczne, rokowanie. Nie podano liczby włączonych badań.</p>	<p>Odnalezione badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnym, w tym także trzustki, którzy przyjmowali ewerolimus, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Badania te wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, na podstawie których Autorzy badania wtórnego porównywali efektywność kliniczną ewerolimusu w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)</p>
<p>[90] Öberg 2012</p>	<p><u>Cel opracowania:</u> ocena terapii stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. <u>Analizowana populacja:</u> Pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi <u>Analizowana interwencja:</u> terapie stosowane w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych</p>	<p><u>Kryteria włączenia badań:</u> Przegląd literatury w bazie danych <i>PubMed</i>, nie stosowano ograniczeń, nie podano zastosowanych słów kluczowych ani liczby włączonych badań.</p>	<p>Odnalezione randomizowane badania kliniczne wskazują na istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnym, w tym także trzustki, którzy przyjmowali ewerolimus w monoterapii lub w skojarzeniu z oktreotydem, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo. Badania te wykazały akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu</p>	<p>W analizie klinicznej uwzględniono wszystkie badania kliniczne, na podstawie których Autorzy badania wtórnego porównywali efektywność kliniczną ewerolimusu w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (w tym trzustki)</p>
Przeglądy niesystematyczne				
<p>[91] Miljković 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące terapii stosowanych w leczeniu nawracających lub przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym. W terapii powyższych nowotworów stosowane są oprócz tradycyjnych metod leczenia, do których należą zabiegi chirurgiczne oraz chemioterapia również nowe metody leczenia. Należy do nich zastosowanie leków z grup: inhibitorów kinazy mTOR (ewerolimus), inhibitorów receptorów o aktywności kinazy tyrozynowej (sunitynib), przeciwciał skierowanych przeciwko czynnikowi wzrostu naczyń krwionośnych, a także znakowanych radiologicznie analogów somatostatyny. Spośród powyższych leków, w badaniach III fazy testowano dwa leki: ewerolimus i sunitynib, które prowadziły do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki.</p>			
<p>[92] Goldstein</p>	<p>Opracowanie dotyczące oceny stosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Autorzy powołują się na wyniki randomizowanego badania III fazy, przeprowadzonego w populacji pacjentów z wysoko i średnio zróżnicowanym, zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, w którym ewerolimus stosowany w dawce 10 mg na dobę wydłużył istotnie statystycznie</p>			

2011	przeżycie wolne od progresji choroby względem placebo z 4,6 do 11 miesięcy. Profil bezpieczeństwa zastosowanej terapii był zbliżony do tego obserwowanego dla ewerolimusu w innych wskazaniach.
[93] Wiedenmann 2011	Opracowanie dotyczące oceny efektywności terapii celowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki. Autorzy oceniali efektywność terapii celowanych, skierowanych przeciwko receptorom białkowym, receptorom o aktywności kinaz tyrozynowych, procesowi angiogenezy i czynnikom wzrostu oraz celom wewnątrzkomórkowym, do których należy zastosowanie ewerolimusu i sunitynibu. Wyniki badań klinicznych III fazy z zastosowaniem dwóch powyższych leków stały się podstawą do zaaprobowania ich w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki.
[94] Chan 2010	Opracowanie dotyczące oceny stosowania ewerolimusu w leczeniu raka nerki i nowotworów neuroendokrynych. Wyniki prób klinicznych II fazy wskazują na skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych. Autorzy wspominają również o trwających badaniach III fazy oceniających efektywność stosowania ewerolimusu względem placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynych (w tym trzustki).
[95] Kulke 2011	Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki. Spośród najnowszych terapii stosowanych w powyższym wskazaniu stosowane są ewerolimus i sunitynib. Obydwa leki prowadzą do istotnej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby względem placebo, w leczeniu zaawansowanych, progresywnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki.
[96] Oberstein 2011	Opracowanie oparte na doniesieniach z konferencji ASCO z 2011 roku dotyczące zastosowania nowych leków w terapii nieresekcyjnych nowotworów neuroendokrynych. Wyniki randomizowanych prób klinicznych III fazy dotyczących stosowania sunitynibu lub ewerolimusu względem placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki wykazały wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku ich zastosowania. Doniesienia przedstawione na konferencji ASCO w 2011 roku dotyczą aktualizacji wyników powyższych badań oraz początkowej charakterystyki pacjentów włączonych do randomizowanego badania III fazy z zastosowaniem ewerolimusu i jej wpływu na wyniki próby klinicznej.
[97] Yim 2011	Opracowanie dotyczące oceny efektywności biologicznych terapii celowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym. W leczeniu nowotworów neuroendokrynych ogromnym postępem w ostatnich latach jest wprowadzenie do terapii trzech leków: ewerolimusu, sunitynibu i bewacyzumabu. Zarówno ewerolimus jak i sunitynib prowadziły do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w leczeniu II linii. W badaniach klinicznych sunitynib związany był z występowaniem takich działań niepożądanych jak: biegunka, nudności, neutropenia i nadciśnienie, podczas gdy terapii ewerolimusem towarzyszyły: zapalenie jamy ustnej, anemia i hiperglikemia.
[98] Oberstein 2012	Opracowanie dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w leczeniu dorosłych pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi. W badaniach klinicznych II fazy wykazano dobrą tolerancję zastosowanego leczenia ewerolimusem. Badania III fazy z grupą kontrolną przyjmującą placebo udowodniły również skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub skojarzeniu z oktreotydem w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby.
[99] Dasanu 2012	Opracowanie dotyczące metod leczenia zaawansowanych jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych. W ostatnich latach dwa nowe leki zostały zaaprobowane w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki: ewerolimus i sunitynib. Profil bezpieczeństwa tych leków został już poznany w terapii innych nowotworów. Autorzy podkreślają, iż pomimo skuteczności w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, żaden z powyższych leków nie okazał się znacząco wydłużać przeżycia całkowitego względem placebo. Nie obserwowano również istotnego statystycznie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania ewerolimusu i sunitynibu w subpopulacji pacjentów z przerzutowym rakowiakiem.
[100] Fazio 2010	Opracowanie dotyczące zastosowania terapii celowanych w leczeniu zaawansowanych jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych. Spośród terapii celowanych stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych, w najbardziej zaawansowanej fazie badań są inhibitory kinazy mTOR oraz inhibitory czynników wzrostu. W III fazie badań klinicznych testowane są takie leki jak: ewerolimus, sunitynib i bewacyzumab. W badaniach tych wykazano, iż zarówno ewerolimus jak i sunitynib prowadzą do istotnej poprawy w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby względem placebo, w leczeniu zaawansowanych, progresywnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki.

14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

<p>[101] Yuan 2009</p>	<p>Opracowanie dotyczące zastosowania terapii celowanych, do których zaliczono inhibitory kinazy mTOR w leczeniu przeciwnowotworowym. Zastosowanie inhibitorów kinazy mTOR w monoterapii lub skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi wykazuje skuteczność w terapii przeciwnowotworowej. Do licznych rodzajów nowotworów, w których badane są inhibitory kinazy mTOR należą: nowotwory neuroendokrynne, rak piersi, białaczka, chłoniak, rak wątroby, rak żołądka, rak trzustki, mięsak, rak endometrium i niedrobnokomórkowy rak płuc. Wyniki tych badań klinicznych pozwolą lepiej poznać efektywność inhibitorów kinazy mTOR w poszczególnych rodzajach nowotworów.</p>
<p>[102] Chan 2009</p>	<p>Opracowanie dotyczące rozwoju terapii stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Autorzy przedstawiają potencjalne możliwości leczenia nowotworów neuroendokrynnych, do których należą: zabiegi chirurgiczne, embolizacja naczyń wątroby, zastosowanie analogów somatostatyny i interferonu. W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki stosowane są również leki alkilujące: streptozocyna i temozolomid. W ostatnich latach wprowadzono również nowe metody leczenia, do których zaliczyć należy zastosowanie czynników blokujących ścieżki regulowane przez czynniki wzrostu oraz inhibitory kinazy mTOR, które są obecnie w III fazie badań klinicznych.</p>
<p>[103] Oberg 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące zastosowania nowych terapii stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego. Autorzy dokonali niesystematycznego przeglądu literatury w celu odnalezienia badań klinicznych dotyczących stosowania terapii celowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Wyniki odnalezionych badań klinicznych III fazy przeprowadzonych w populacji chorych z nowotworem neuroendokrynnym trzustki wykazały na istotne statystycznie wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania zarówno ewerolimusu jak i sunitynibu względem placebo.</p>
<p>[104] Walter 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące zastosowania nowych terapii stosowanych w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych. Autorzy opracowania powołują się na wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych, w których wykazano, iż zastosowanie ewerolimusu i sunitynibu prowadziło do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do zastosowania placebo.</p>
<p>[105] Borders 2010</p>	<p>Opracowanie dotyczące zastosowania inhibitorów kinazy mTOR w leczeniu przeciwnowotworowym. W badaniach klinicznych wykazano przedłużenie przeżycia wolnego od choroby w wyniku zastosowania ewerolimusu względem placebo w leczeniu II linii zaawansowanego raka nerek. Do najczęstszych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem inhibitorów kinazy mTOR należą: zapalenie błon śluzowych, zapalenie jamy ustnej, wysypka, osłabienie, zmęczenie i mielosupresja. Dodatkowe działania niepożądane występujące podczas terapii tymi czynnikami i wymagające regularnego monitorowania obejmują hiperglikemię, hiperlipidemię i zapalenie płuc.</p>
<p>[106] Phan 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące leczenia przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Spośród terapii stosowanych w leczeniu powyższych nowotworów wymienić należy niedawno wprowadzone leki z grupy terapii celowanych: sunitynib i ewerolimus. Na podstawie wyników randomizowanych prób klinicznych, w których komparatorem (brakiem leczenia przyczynowego rozumianym jako naturalny przebieg choroby) było placebo, wiosną 2011 roku FDA zaaprobowała obydwa preparaty w terapii progresywnych, nieresekcyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. We wrześniu 2011 roku obydwa leki były już zarejestrowane na terenie Unii Europejskiej do leczenia progresywnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.</p>
<p>[107] Saif 2011</p>	<p>Opracowanie dotyczące najnowszego przeglądu informacji na temat leczenia nowotworów trzustki. W leczeniu nieneuroendokrynnych nowotworów trzustki spośród opcji terapeutycznych stosowana jest zazwyczaj chemioterapia z udziałem gemcytabiny lub erlotynibu. W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki nastąpił postęp w wyniku wprowadzenia dwóch rodzajów inhibitorów kinaz: sunitynibu i ewerolimusu. Obydwa leki wykazują skuteczność z zachowaniem akceptowalnego profilu bezpieczeństwa w leczeniu progresywnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.</p>
<p>[108] Alsamarai 2010</p>	<p>Opracowanie oparte na doniesieniach z konferencji ASCO z 2010 roku dotyczące nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Autorzy podkreślają coraz większą rolę terapii celowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Powołują się na wyniki badania, w których sunitynib okazał się efektywny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Również ewerolimus stosowany w skojarzeniu z oktreotydem jak również bewacyzumabem wykazał skuteczność w terapii wyżej wymienionych nowotworów.</p>

[109] Auernhammer 2011	Opracowanie dotyczące metod leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych, pochodzących z jelita czczego/krętego lub trzustki. W terapii powyższych nowotworów stosowane są m. in. zabiegi chirurgiczne, analogi somatostatyny oraz celowana radioterapia analogami somatostatyny. Spośród nowych leków wprowadzanych do terapii tego typu nowotworów wymienić należy inhibitory kinaz: sunitynib i ewerolimus. Obydwa leki wykazują skuteczność w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wydłużając istotnie statystycznie przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z placebo.
[110] Bousquet 2012	Opracowanie dotyczące zastosowania inhibitorów kinazy mTOR oraz analogów somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Autorzy opracowania podkreślają, iż na podstawie badań klinicznych można wnioskować o skuteczności stosowania ewerolimusu w skojarzeniu z analogami somatostatyny w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych.
[111] Dimou 2010	Opracowanie oparte na doniesieniach z konferencji ASCO z 2010 roku dotyczące nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Przedstawione zostały informacje z doniesień konferencyjnych dotyczących trwających w roku 2010 badań klinicznych. W badaniach tych ewerolimus stosowany w skojarzeniu z temozolidem wykazał aktywność przeciwnowotworową w badaniu I/II fazy, natomiast sunitynib w randomizowanym badaniu III fazy okazał się istotnie statystycznie skuteczniejszy niż placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki.
[112] Gu 2012	Opracowanie dotyczące metod leczenia przerzutów do wątroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi o pochodzeniu trzustkowym lub żołądkowo-przełykowym. Wyniki randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w populacji pacjentów z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki wykazały, iż zastosowanie ewerolimusu i sunitynibu prowadzi do istotnego statystycznie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu do zastosowania placebo. Na podstawie wyników tych badań długodziałający oktreotyd, ewerolimus i sunitynib są obecnie rozważane jako terapia I linii w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi.
[113] de Herder 2011	Opracowanie dotyczące metod leczenia przerzutowych guzów insulinowych. Autorzy opisują najnowsze metody terapii stosowane w powyższym wskazaniu, do których należy m. in. zastosowanie terapii celowanych przy użyciu ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Dodatkowym korzystnym działaniem ewerolimusu w leczeniu przerzutowych guzów insulinowych jest zwiększanie stężenia glukozy we krwi, co jest pożądanym efektem w terapii tego nowotworu.
[114] Yao 2007	Opracowanie dotyczące zastosowania terapii celowanych w leczeniu rakowiaków i wyspiaków trzustki. W terapii tych nowotworów stosowane są analogi somatostatyny oraz chemioterapeutyki. Spośród testowanych obecnie nowych metod leczenia wspomnieć należy m. in. o inhibitorze kinazy mTOR - ewerolimisie, którego skuteczność i bezpieczeństwo oceniane są w badaniach II i III fazy.
[115] Yao 2007	Opracowanie dotyczące zastosowania terapii celowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Do terapii celowanych stosowanych w leczeniu wyżej wymienionych nowotworów zaliczyć należy leki będące inhibitorami receptorów o aktywności kinaz tyrozynowych, leki hamujące angiogenezę, leki skierowane przeciwko czynnikom wzrostu oraz inhibitory kinazy mTOR, do których należy ewerolimus. Autorzy opracowania powołują się na wyniki badań klinicznych II fazy, w których ewerolimus wykazał efektywność w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych.
[116] Oberstein 2012	Opracowanie oparte na doniesieniach z konferencji ASCO z 2012 roku dotyczące nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Autorzy podkreślają znaczący przełom w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki po wprowadzeniu do leczenia sunitynibu i ewerolimusu. Wyniki randomizowanych prób klinicznych III fazy dotyczących stosowania sunitynibu lub ewerolimusu względem placebo w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki wykazały wydłużenie przeżycia wolnego od choroby w wyniku ich zastosowania. Doniesienia przedstawione na konferencji ASCO w 2012 roku dotyczą głównie aktualizacji wyników powyższych badań oraz analizy wieloczynnikowej uzyskanych wyników, w celu identyfikacji czynników prognostycznych pozwalających przewidzieć odpowiedź na leczenie w analizowanej populacji.
[117] Chan 2011	Opracowanie dotyczące nowych strategii stosowanych w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych. W terapii powyższych nowotworów stosowane są zabiegi chirurgiczne, embolizacja naczyń wątroby, analogi somatostatyny, leki cytostatyczne oraz terapie celowane, do których zaliczają się m. in. inhibitory kinaz: sunitynib i ewerolimus. Obydwa leki wykazują skuteczność w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wydłużając istotnie statystycznie przeżycie wolne od progresji choroby w porównaniu z placebo.

14.9. Analiza wyników i wniosków z opracowań (badań) wtórnych

[118] Dong 2012	Opracowanie dotyczące nowych strategii stosowanych w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych, ze szczególnym uwzględnieniem terapii celowanych. Spośród stosowanych obecnie terapii celowanych należy wspomnieć o inhibitorze kinazy mTOR-ewerolimusie. Wyniki badań klinicznych II i III fazy wskazują na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (w tym także trzustki), w wyniku stosowania ewerolimusu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z oktreotydem w porównaniu z placebo.
[119] Hörsch 2011	Opracowanie dotyczące obecnych metod leczenia nowotworów neuroendokrynych. W terapii powyższych nowotworów stosowane są zabiegi chirurgiczne, chemioterapia, a także terapie celowane. Do czynników stosowanych w ramach terapii celowanych należą m. in. sunitynib i ewerolimus. Obydwa leki wykazały skuteczność w zakresie wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (w tym także trzustki), przy zachowaniu akceptowalnego profilu bezpieczeństwa.
[120] Öberg 2010	Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowym. W ostatnich latach wprowadzono nowe metody leczenia, do których zaliczyć należy zastosowanie czynników blokujących ścieżki regulowane przez czynniki wzrostu oraz kinazy mTOR (ewerolimus), które są obecnie w III fazie badań klinicznych. Wyniki badań II fazy z zastosowaniem ewerolimusu są obiecujące i zostaną zweryfikowane w trwających obecnie randomizowanych badaniach III fazy.
[121] Eriksson 2010	Opracowanie dotyczące nowych strategii stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych. Autorzy opracowania wskazują na duży potencjał dwóch leków stosowanych w ramach terapii celowanej: ewerolimusu i sunitynibu. Wyniki badań klinicznych II i III fazy wskazują na wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi (w tym także trzustki), w wyniku stosowania ewerolimusu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z oktreotydem w porównaniu z placebo, jak również w wyniku stosowania sunitynibu względem placebo.
[122] Basu 2010	Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym. W terapii powyższych nowotworów stosowana jest radioterapia, chemioterapia, a także terapie celowane, do których należą takie leki jak m. in. ewerolimus, wykazujący w badaniach II fazy skuteczność w leczeniu nowotworów neuroendokrynych, zarówno w monoterapii jak również w skojarzeniu z oktreotydem.
[123] Reidy- Lagunes 2012	Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki i rakowiaka. W leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki zostały niedawno zaaprobowane przez FDA dwa nowe leki: sunitynib i ewerolimus. Obydwa leki prowadzą do wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, jednak wywołują również ciężkie działania niepożądane, w związku z czym ich stosowanie powinno być ograniczone do populacji chorych z postępującym lub objawowym rakiem trzustki.
[124] Öberg 2011	Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych. Obecnie w terapii tego rodzaju nowotworów wprowadzane są nowe grupy leków, do których należą m. in. inhibitory kinazy mTOR (ewerolimus). Ewerolimus wykazał skuteczność w leczeniu nowotworów neuroendokrynych w badaniach klinicznych II i III fazy, zarówno w monoterapii jak również w leczeniu skojarzonym z analogiem somatostatynny - oktreotydem. Podobnie obiecującą opcją terapeutyczną w terapii nowotworów neuroendokrynych jest inny nowy lek-sunitynib, również testowany w badaniach III fazy.
[125] Chan 2007	Opracowanie dotyczące metod leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych. Obecnie w terapii powyższych nowotworów stosowane są analogi somatostatynny, leki cytostatyczne, zabiegi chirurgiczne oraz embolizacja naczyń wątroby stosowana w terapii przerzutów do tego narządu. Spośród nowych metod leczenia wprowadzane są inhibitory angiogenezy, nowe analogi somatostatynny oraz inhibitory kinazy mTOR, do których zaliczany jest ewerolimus, który w badaniu II fazy wykazał skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa w leczeniu nowotworów neuroendokrynych.
[126] Strosberg 2007	Opracowanie, którego celem był niesystematyczny przegląd badań klinicznych dotyczących terapii stosowanych w leczeniu neuroendokrynych nowotworów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych. W leczeniu powyższych nowotworów stosowane są analogi somatostatynny, leki cytostatyczne, oraz embolizacja naczyń wątroby stosowana w terapii przerzutów do tego narządu. Spośród nowych metod leczenia wprowadzane są inhibitory angiogenezy, nowe analogi somatostatynny, nowe leki cytotoksyczne oraz inhibitory kinazy mTOR, do których zaliczany jest ewerolimus, testowany w badaniach II fazy.
[127] Jungmayr 2009	Opracowanie, którego celem była ocena zastosowania oktreotydu i ewerolimusu w terapii nowotworów neuroendokrynych. Autorzy powołują się na wyniki badania o akronimie RADIANT-1, w którym wykazano skuteczność ewerolimusu stosowanego w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki, które uległy progresji, pomimo zastosowanej wcześniej systemowej chemioterapii.

<p>[128] Capdevila 2011</p>	<p>Opracowanie dotyczące najnowszych terapii stosowanych w leczeniu neuroendokrynych nowotworów trzustki. Autorzy powołują się na wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych o akronimach RADIANT-2 i RADIANT-3, w których stosowano ewerolimus w populacji pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi. Na podstawie korzystnych dla ewerolimusu wyników obu badań, autorzy opracowania sugerują, iż lek ten wkrótce stanie się standardem w terapii zaawansowanych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, jak również w skojarzeniu z analogami somatostatyną nową opcją terapeutyczną w leczeniu innych nowotworów neuroendokrynych.</p>
<p>[129] Naraev 2012</p>	<p>Opracowanie, w którym przedstawiono najnowsze opcje terapeutyczne z zakresu terapii celowanych, stosowane w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych. Autorzy pokrótce opisują skuteczność poszczególnych leków zaliczanych do terapii celowanych, stosowanych w analizowanym wskazaniu. Podkreślają brak bezpośredniego porównania pomiędzy dwoma lekami z tej grupy, które wykazały efektywność w leczeniu nowotworów neuroendokrynych w randomizowanych badaniach klinicznych III fazy: ewerolimusem i sunitynibem.</p>
<p>[130] Zhou 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych trzustki. Odwołano się do wyników randomizowanych badań klinicznych III fazy, w których zarówno ewerolimus jak i sunitynib były skuteczne w analizowanej populacji. Autorzy opracowania podkreślają, iż leki z grupy terapii celowanych, do których należy m. in. ewerolimus odgrywają istotną rolę zarówno w terapii pierwszego jak i drugiego rzutu nowotworów neuroendokrynych trzustki.</p>
<p>[131] Reidy- Lagunes 2012</p>	<p>Opracowanie, w którym przedstawiono najnowsze opcje terapeutyczne stosowane w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki. Autorzy główną uwagę skupiają na dwóch zarejestrowanych niedawno przez FDA lekach stosowanych w analizowanej populacji: ewerolimucie i sunitynibie. Podkreślają, iż pomimo wydłużenia przeżycia wolnego od choroby wskutek zastosowaniu zarówno ewerolimusu jak i sunitynibu, obydwa leki mogą prowadzić do licznych, czasem poważnych działań niepożądanych, stąd zalecane są jedynie w grupie pacjentów z zaawansowanymi i postępującymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki.</p>
<p>[132] Benavent 2012</p>	<p>Opracowanie dotyczące metod leczenia nowotworów neuroendokrynych o pochodzeniu żołądkowo-jelitowym. Autorzy powołują się na wyniki randomizowanych badań klinicznych, w których ewerolimus i sunitynib wykazały skuteczność w leczeniu nowotworów neuroendokrynych. Wskazują jednak na brak jednoznacznych wyników potwierdzających skuteczność obydwu leków w nowotworach o pochodzeniu innym niż trzustka oraz brak jednoznacznych zaleceń odnośnie stosowania obydwu leków w terapii pierwszego lub drugiego rzutu.</p>

14.10. Ocena włączonych badań klinicznych (RCT) w skali Jadad

Tabela 64. Ocena w skali *Jadad* dla badań: [1]-[19], [20]-[28], [68]-[81].

Numer badania [referencja]	[1]-[19]		[20]-[28]		[68]-[81]	
	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja	Tak/Nie	Punktacja
Czy badanie opisano jako randomizowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy badanie opisano jako podwójnie zamaskowane?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?	Tak	+1	Tak	+1	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i zastosowanie właściwej metody?	Nie	0	Nie	0	Tak	+1
Czy dodać 1 punkt za podany opis zamaskowania i zastosowanie właściwej metody?	Tak	+1	Nie	0	Tak	+1
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zamaskowania?	Nie	0	Nie	0	Nie	0
SUMA PUNKTACJI	4		3		5	

14.11. Analiza wyników w skali GRADE

Tabela 65. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [1]-[19].

[1]-[19]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - zastosowanie randomizacji ze stratyfikacją.	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania ponad 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (ewerolimus + BSC vs placebo + BSC)	
Przeżycie wolne od progresji choroby	HR = 0,35 [0,27; 0,45], p<0,001
Przeżycie całkowite	HR = 1,05 [0,71; 1,55], p=0,59
Obiektywna odpowiedź na leczenie	RB = 2,45 [0,83; 7,30], p>0,05
Profil bezpieczeństwa (ewerolimus + BSC vs placebo + BSC)*	
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	RR = 1,59 [1,20; 2,21], p<0,05
Wysypka	Peto OR = 7,35 [0,15; 370,57], p>0,05
Biegunka	Peto OR=7,58 [1,70; 33,71], p<0,05
Zmęczenie	RR = 4,98 [0,78; 31,99], p>0,05
Infekcje	Peto OR = 3,84 [0,77; 19,21], p>0,05
Nudności	Peto OR = 7,50 [1,29; 43,97], p<0,05
Obrzęk obwodowy	Peto OR = 7,35 [0,15; 370,57], p>0,05
Zmniejszenie apetytu	Peto OR = 0,13 [0,01; 2,15], p>0,05
Anemia	Peto OR = 7,77 [2,47; 24,48], p<0,05
Zapalenie płuc	Peto OR = 7,50 [1,29; 43,67], p<0,05

*przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia najczęściej raportowanych działań niepożądanych stopnia 3/4, przedstawione w publikacji pełnotekstowej [1].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [1]-[19], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET) u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, zastosowano randomizację ze stratyfikacją, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Tabela 66. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [20]-[28].

[20]-[28]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - nie podano opisu metody randomizacji.	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania poniżej 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr \pm SD lub parametr (%)
Skuteczność kliniczna (sunitynib + BSC vs placebo + BSC)	
Przeżycie wolne od progresji choroby	HR = 0,42 [0,26; 0,66], p<0,001
Przeżycie całkowite	HR = 0,41 [0,19; 0,89], p0,02
Obiektywna odpowiedź na leczenie	Peto OR = 7,96 [1,93; 32,76], p=0,007
Profil bezpieczeństwa (sunitynib + BSC vs placebo + BSC)*	
Biegunka	RR = 1,98 [0,43; 9,06], p>0,05
Nudności	RR = 0,99 [0,10; 9,37], p>0,05
Astenia	RR = 1,32 [0,34; 5,14], p>0,05
Wymioty	Peto OR=0,13 [0,01; 2,13], p>0,05
Zmęczenie	RR = 0,56 [0,18; 1,74], p>0,05
Zmiana koloru włosów	Peto OR = 7,30 [0,14; 367,95], p>0,05
Neutropenia	Peto OR=8,19 [2,29; 29,33], p<0,05
Ból brzuszny	RR = 0,49 [0,16; 1,48], p>0,05
Nadciśnienie	RR = 7,90 [1,33; 48,20], p<0,05
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręka-stopą)	Peto OR=7,67 [1,30; 45,26], p<0,05

*przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia najczęściej raportowanych działań niepożądanych stopnia 3/4, przedstawione w publikacji pełno tekstowej [20].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [20]-[28], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa sunitynibu względem placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, zastosowano randomizację, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 67. Ocena jakości danych z badań, w których bezpośrednio porównywano stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [68]-[81].

[68]-[81]	
Rodzaj badań: randomizowane, wielośrodkowe, z podwójnym zamaskowaniem próby	Jakość wyników: wysoka
Jakość badania (ocena metod przeprowadzenia badań): wysoka	Ocena poziomu dowodów: A
Ograniczenia metod: - grupy niejednolite pod względem cech demograficznych i klinicznych.	
Komentarz: liczebność grup w każdym ramieniu badania ponad 100 osób.	
Oceniany parametr kliniczny	Parametr [95% CI] lub parametr (zakres min - max) lub parametr ± SD lub parametr (%)
Profil bezpieczeństwa (ewerolimus + oktreotydyd vs placebo + oktreotydyd) *	
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	Peto OR = 7,72 [2,66; 22,38], p<0,05
Wysypka	Peto OR = 7,29 [0,45; 116,89], p>0,05
Zmęczenie	RR = 2,29 [0,93; 5,68], p>0,05
Biegunka	RR = 2,55 [0,97; 6,78], p>0,05
Nudności	RR = 0,49 [0,06; 3,72], p>0,05
Infekcje	RR = 10,80 [1,82; 64,79], p<0,05
Zaburzenia smaku	Peto OR = 7,25 [0,14; 365,58], p>0,05
Anemia	Peto OR = 7,32 [0,76; 70,77], p>0,05
Utrata masy ciała	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58], p>0,05
Trombocytopenia	Peto OR=8,39 [4,00; 17,60], p<0,05

*przedstawiono wyniki dotyczące ryzyka wystąpienia najczęściej raportowanych działań niepożądanych stopnia 3/4, przedstawione w publikacji pełno tekstowej [68]-[81].

Autorzy opracowania określili wiarygodność wyników badania [68]-[81], w którym bezpośrednio porównywano skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym jako wysoką. Metody przeprowadzenia badania zostały ocenione wysoko. Badanie było wielośrodkowe, podwójnie zamaskowane, zastosowano randomizację prostą z użyciem interaktywnego systemu głosowego, dlatego też poziom dowodów klinicznych został w trójstopniowej skali A-C oceniony najwyżej (klasa A poziomu dowodów).

14.12. Tabele pomocnicze

Tabela 68. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii*.

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	I A	Meta-analiza na podstawie wyników przeglądu systematycznego.
	I B	Systematyczny przegląd literatury bez meta-analizy.
Badanie eksperymentalne	II A	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją.
	II B	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	II C	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji.
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	III A	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III B	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	III C	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną.
	III D	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IV A	Seria przypadków – badanie pretest/posttest.
	IV B	Seria przypadków – badanie posttest.
	IV C	Inne badanie grupy pacjentów.
	IV D	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów.

* Na podstawie: *Undertaking systemic reviews of research on effectiveness: ang. CRD guidelines for those carrying out or commissioning reviews. Centre for Reviews and Dissemination (CRD) report #4, University of York, York 1996.*

Tabela 69. Opis arkusza skali *Jadad*.

Pytanie	Liczba punktów
Czy badanie opisano jako randomizowane (zawiera słowa takie jak <i>randomly, random, randomisation</i>)?	+1 punkt
Czy podano opis randomizacji i metoda była prawidłowa (np. komputerowa itp.)?	+1 punkt
Czy metoda randomizacji została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?	+1 punkt
Czy podano opis sposobu zaślepienie próby i czy przeprowadzono je prawidłowo?	+1 punkt
Czy metoda zaślepienia została opisana i była nieprawidłowa?	-1 punkt
Czy podano informację o utracie pacjentów z okresu leczenia i obserwacji?	+1 punkt
Ocena maksymalna	5 punktów

Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Przegląd systematyczny badań.



Tabela 70. Opis skali GRADE.

Typ badania			Jakość dowodów naukowych	
Randomizowane lub quasi-randomizowane badanie kliniczne			wysoka	
Badania obserwacyjne			średnia	
Inne typy badań			niska	
Zmniejsz punktacje w przypadku, gdy:			Zwiększ punktacje w przypadku, gdy:	
Ograniczenia w metodyce badań (randomizacja, zaślepienie, kod alokacji)	poważne	-1	Silne związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu o wyniki ≥ 2 badań obserwacyjnych, bez znaczących czynników zakłócających	+1
	bardzo poważne	-2		
	istotna heterogenność	-1	Silny związek/korelacja - istotny statystycznie wyniki RR >2 (< 0,5) w oparciu bezpośrednie dowody bez poważnych zastrzeżeń do wiarygodności	+2
Niepewność co do kierunku wyników	niewielka	-1		
	duża	-2		
Rozrzuczone wyniki		-1	Dowody na związek odpowiedzi z dawką.	+1
Wysokie ryzyko błędu reporting		-1	Wszystkie wiarygodne znaczące czynniki zakłócające redukują dany efekt	+1

Tabela 71. Ocena poziomu dowodów naukowych w ocenie trójklasowej (A-B-C)*.

Poziom dowodów	Opis poziomu dowodów
A	Dane z randomizowanych, wieloośrodkowych badań klinicznych lub meta-analiz
B	Dane z randomizowanych badań jednoośrodkowych lub badań nierandomizowanych
C	Tylko zgodne opinie ekspertów, przypadki lub standardy opieki

* na podstawie: Grabowski M, Filipiak KJ: Evidence Based Medicine na przykładzie badań z lekami hipolipemizującymi. 44 pytania i odpowiedzi. Wyd. Medical Education, 2008. ISBN 978-83-926656-2-5.

Tabela 72. Ocena jakości wyników naukowych zawartych w artykułach*.

Jakość metod przeprowadzenia badań lub wyników	Opis jakości	
	Metod przeprowadzenia badań	Wyników
Wysoka	Badanie randomizowane podwójnie zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie nie zmienią naszego przekonania o trafności oszacowania efektu interwencji (technologii wnioskowanej).
Średnia	Badanie randomizowane pojedynczo zamaskowane.	Dalsze badania prawdopodobnie będą miały istotny wpływ na przekonanie o trafności oszacowania efektu i mogą również zmienić to oszacowanie.
Niska	Badania o niższej wiarygodności (nierandomizowane).	Dalsze badania najpewniej będą miały istotny wpływ na nasze przekonanie o trafności oszacowania efektu i najpewniej zmienią to oszacowanie
Bardzo niska	-	Jakiegokolwiek oszacowanie efektu jest bardzo niepewne

* na podstawie Guyatt GH et al. What is quality of evidence and why is it important to clinicians? BMJ, 2008; 336 (7651): 995-998.

Tabela 73. Formularz ekstrakcji danych z badań.

Badacz: **Joanna Kryst, Natalia Wiśniewska**

Szczegóły badania		
Kod badania:		
Autorzy:		
Tytuł:		
Szczegóły dotyczące publikacji:		
Ocena badania według Jadad:		
Czy praca opisywana jest jako randomizowana?		
Czy praca opisywana jest jako badanie z podwójnie ślełą próbą?		
Czy w pracy znajduje się opis pacjentów, którzy wycofali się lub zostali wycofani z badania?		
Czy opisano metodę randomizacji i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę zamaskowania badania i była ona właściwa?		
Czy opisano metodę randomizacji, lecz nie była ona właściwa?		
Czy badanie było określone jako badanie z podwójnie ślełą próbą, lecz metoda zaślepienia badania była niewłaściwa?		
Uczestnicy		
Liczba pacjentów włączonych do badania:		
Liczba i lokalizacja ośrodków:		
<u>Kryteria włączenia pacjentów do badania:</u>		
<u>Kryteria wykluczenia pacjentów z badania:</u>		
Interwencja (technologie wnioskowana)		
	Rodzaj:	Liczba pacjentów:
Grupa badana:		
Grupa kontrolna:		
Charakterystyka pacjentów		
Poszczególne cechy	Grupa badana	Grupa kontrolna
Wyniki		
Oceniany parametr	Grupa badana	Grupa kontrolna

Informacje o Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami (technologiami opcjonalnymi),
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.