



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 179/2018 z dnia 16 lipca 2018 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2)

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), tabletki à 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2).

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu „nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD-10: C17.2)”, dokładne wskazanie „nowotwór neuroendokryny jelita krętego z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby i kości. Zespół rakowiaka”, w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1



lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Afinitor. Należy jednak zwrócić uwagę na fakt, że w ChPL jest zarejestrowane wskazanie „leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki”, których terapia w postaciach zaawansowanych jest praktycznie podobna do NET jelita cienkiego. Od czasu poprzedniej oceny w AOTMiT w 2014 roku w latach 2016 i 2017 opublikowano 2 wyniki nowych badań RADIANT-2 i RADIANT-4. To drugie badanie dotyczyło chorych z nieczynną hormonalnie postacią NET przewodu pokarmowego.

Na podstawie badania RADIANT-2 (publikacja Pavel ME 2011) stwierdzono, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, była wyższa w grupie badanej (EWE + Oktreotyd LAR) względem grupy kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) i na podstawie niezależnej oceny centralnej mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,40 oraz 11,3 miesięcy. Zastosowanie ewerolimusu i oktreotydu LAR w porównaniu do placebo i oktreotydu LAR związane było z 23% redukcją ryzyka progresji choroby, $HR=0,77$; (95%CI:0,59-1,00), $p=0,026$, wynik był na granicy istotności statystycznej (gdyż 95% przedział ufności dla HR zawierał 1).

Wynik analizy na podstawie lokalnej oceny badaczy wynosił odpowiednio 12 oraz 8,6 miesięcy. Zastosowanie ewerolimusu i oktreotydu LAR w porównaniu do placebo i oktreotydu LAR związane było z 22% redukcją ryzyka progresji choroby, $HR=0,78$; (95%CI:0,62-0,98), $p=0,018$, wynik był istotny statystycznie.

Należy również w ocenie uwzględnić wyniki zaprezentowane w ChPL Afinitor. Mediana przeżycia wolnego od progresji według niezależnej oceny radiologicznej wyniosła 11,0 mies. (95%CI: 9,2-13,3) dla ewerolimusu oraz 3,9 mies. (95%CI: 3,6-7, 4) w grupie placebo. Oszacowano, że ewerolimus zmniejszył ryzyko progresji lub śmierci o 52% ($HR=0.48$, 95%CI: 0.35-0.67, $p<0.00001$). Szczegółowe wyniki zaprezentowano w tabeli 13 oceny AOTMiT (strona 19/42).

Wskazanie do leczenia ewerolimusem NET znajdują się wytycznych z NICE 2017 oraz NANETS 2017, dotyczą one również chorych z nieczynną hormonalnie chorobą. Jedynie w wytycznych brazylijskich z 2017 roku wyszczególniono zastosowanie ewerolimusu w leczeniu hormonalnie czynnego NET (rakowiak) z niskim poziomów dowodów naukowych i stopniem rekomendacji IVC.

Należy zwrócić uwagę na fakt, że ewerolimus w proponowanym wskazaniu nie ma antynowotworowej terapii alternatywnej. Z rekomendacji klinicznych wynika, że celem leczenia nowotworów neuroendokrynnych na początku jest usunięcie guza w jak największym stopniu. Leczeniem farmakologicznym I rzutu uznanym

przez większość wytycznych są analogi somatostatyny, zwłaszcza w postaci hormonalnie czynnej – zespołach rakowiaka (PSGN 2017, Riechelmann 2017, NCCN 2015, ENETS 2016, PTOK 2013). W 6 z 7 odnalezionych wytycznych jednym z leków stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych jest ewerolimus. Polskie, brazylijskie oraz amerykańskie wytyczne (PSGN 2017, Riechelmann 2017, NCCN 2015) wskazują na zastosowanie ewerolimusu w leczeniu hormonalnie czynnych postaci NET, przy czym w PSGN 2017 i Riechelmann 2017 rekomenduje się połączenie ewerolimusu z analogami somatostatyny. Rekomendacje polskie podkreślają brak jednoznacznej kolejności stosowania opcji leczenia w NET. Wytyczne polskie (PSGN 2017 i PTOK 2013) jako opcję wymieniają także sunitynib, a Riechelmann 2017 i NCCN 2015 – interferon alfa.

Należy mieć jednak na uwadze, iż zgodnie z publikacjami, na które powołują się wytyczne rekomendujące interferon alfa, korzyść ze stosowania tej substancji nie została jednoznacznie potwierdzona.

Ponadto, w polskich rekomendacjach PSGN 2017 wskazuje się większą liczbę zdarzeń niepożądanych po stronie interferonu w porównaniu do SSA oraz brak doświadczenia w stosowaniu tej terapii w Polsce (ograniczona dostępność).

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu RADIANT-2 zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 19% pacjentów.

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 672 pacjentów biorących udział w dziesięciu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziło pięć randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań III fazy oraz pięć otwartych badań I fazy i II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i cukrzyca.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone. Pośrednie dane pochodzące z badania RADIANT-2 nie wykluczają pozytywnej korelacji korzyści w odniesieniu do ryzyka stosowania.

Konkurencyjność cenowa

Nie dotyczy - praktycznie brak alternatywnej terapii.

Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, nie jest możliwe oszacowanie wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Afinitor we wnioskowanym wskazaniu. Dane kosztowe dla ocenianej technologii przedstawiono w tabeli nr 18 (str.27/42) Raportu AOTMiT, w którym koszt standardowej 3 miesięcznej terapii ustalono na [REDAKTOWANE], a rocznej [REDAKTOWANE].

Alternatywna technologia medyczna, w rozumieniu ustawy o świadczeniach, oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Nie dotyczy - praktycznie brak alternatywnej terapii.

Główne argumenty decyzji

W 2014 r. Minister Zdrowia dwukrotnie zlecił Agencji wydanie rekomendacji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0. Wydano wówczas następujące stanowiska/rekomendacje:

- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r. oraz Rekomendacja Prezesa Agencji nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.;*
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 175/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r. oraz Rekomendacja Prezesa Agencji nr 148/2014 z dnia 9 czerwca 2014 r.*

W wyniku drugiej oceny, zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne usunięcie ww. świadczenia z programu chemioterapii niestandardowej. Od tego czasu opublikowano 2 wyniki badań RADIANT-2 i RADIANT-4. Ocenę tych badań przedstawiono powyżej.

Należy zwrócić uwagę na fakt różnicy w zarejestrowanych w ChPL wskazaniach do stosowania ewerolimusu, gdzie udowodniono skuteczność leczenia w NET jelita cienkiego jako całego narządu. Ponadto, w oparciu przede wszystkim o badanie RADIANT-2, trzeba zauważyć, że nawet zawężając wskazania do jedynie NET hormonalnie czynnych obserwowano graniczne wartości istotności statystycznej w ocenie skuteczności tego typu leczenia, dowodząc jednak wydłużenia czasu przeżycia chorych i 23% redukcji ryzyka progresji choroby. Jednocześnie należy podkreślić, że na podstawie wyników RADIANT-4 ww. terapia byłaby skuteczna w ocenie leczenia zmian o tym charakterze obejmujących jelito cienkie jako całe (tj. również pozostałe odcinki jelita

ciężkiego, a nie tylko zmian wywodzących się jedynie z jelita krętego) oraz bez rozróżnienia na hormonalnie czynne i nieczynne NET.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, nr OT.422.24.2018, „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2)”, data ukończenia: 11.07.2018 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Novartis Poland Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Novartis Poland Sp. z o.o.