



## Opinia nr 22/2018

z dnia 18 lipca 2018 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku **Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych**

**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 poz. 1844 z późn. zm.) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę opinię Rady Przejrzystości oraz dostępne dowody naukowe, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych wnioskowanej technologii.

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w populacji zgodnej z wnioskiem. Odnaleziono natomiast 1 badanie RCT (o akronimie RADIANT-2) dotyczące szerszej populacji, tj. chorych z zaawansowanym guzem neuroendokrynym (NET) powiązany z zespołem rakowiaka, w którym pacjenci z NET jelita cienkiego stanowili 50% odsetek populacji badanej. W badaniu oceniano skuteczność ewerolimusu (EWE) stosowanego w skojarzeniu z oktreotydem (LAR) w porównaniu z placebo (PLC), także stosowanym w skojarzeniu z LAR.

Wyniki badania wskazują, że mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynym powiązany z zespołem rakowiaka była wyższa w grupie kontrolnej (PLC + LAR) niż w grupie badanej (EWE + LAR) i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesięcy. Zastosowanie EWE + LAR w porównaniu do placebo + LAR związane było z 17% wzrostem ryzyka zgonu, przy czym wynik był nieistotny statystycznie.

W przypadku punktu końcowego mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. PFS) odnotowano niejednoznaczne wyniki w zależności od sposobu oceny ww. punktu końcowego. Wyniki oparte na niezależnej ocenie centralnej wskazują, że mediana PFS



wynosiła odpowiednio 16,40 miesiąca w grupie EWE + LAR vs 11,3 miesiąca w grupie PLC + LAR. Zastosowanie ewerolimusu i oktreotydu LAR w porównaniu do placebo i oktreotydu LAR związane było z 23% redukcją ryzyka progresji choroby a wynik był nieistotny statystycznie.

Natomiast mediana PFS oszacowana na podstawie lokalnej oceny badaczy wynosiła 12 miesięcy w grupie EWE + LAR vs 8,6 miesiąca w grupie PLC + LAR. Zastosowanie EWE + LAR w porównaniu z PLC + LAR związane było z 22% redukcją ryzyka progresji choroby, a wynik był istotny statystycznie. Jednakże należy podkreślić, że znajdował się on blisko granicy istotności statystycznej.

W analizowanym badaniu, w fazie podwójnie zaślepionej, odnotowano 19 zgonów związanych z leczeniem w grupie EWE+LAR vs 11 zgonów w grupie PLC+LAR. W fazie otwartej raportowano 22 zgony związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących EWE+LAR. Jednak nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników. Według obliczeń Agencji na podstawie danych z badania, ryzyko względne zgonu było blisko 2,5-krotnie wyższe w grupie EWE + oktreotydu LAR (faza open-label) w porównaniu do grupy stosującej placebo (różnice istotne statystycznie). Natomiast w grupie EWE + oktreotydu LAR (faza podwójnie zaślepiona) w porównaniu do grupy stosującej placebo, ryzyko zgonu w grupie badanej było wyższe jednak wartość nie była istotna statystycznie.

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 40 pacjentów (19%) w ramieniu EWE i 7 chorych (3%) w grupie PLC. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi w grupie pacjentów leczonych EWE + LAR były: zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje i hiperglikemia, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących PLC + LAR: zmęczenie, biegunka i nudności.

Głównym ograniczeniem przeprowadzonej analizy skuteczności i bezpieczeństwa jest fakt, iż nie odnaleziono badań odnoszących się do populacji pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita krętego z zespołem rakowiaka. Badanie uwzględnione w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa EWE vs PLC obejmuje szerszą niż wnioskowana populację. Ponadto w badaniu RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników w odniesieniu do poszczególnych subpopulacji oraz nie przedstawiono informacji, czy wśród pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego byli chorzy z lokalizacją guza w jelicie krętym, co także wpływa na wiarygodność wnioskowania.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych wymienia ewerolimus jako opcję terapeutyczną w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym kilka w leczeniu hormonalnie czynnych postaci NET, przy czym głównie rekomenduje się połączenie ewerolimusu z analogami somatostatyny. Odnalezione rekomendacje kliniczne bazują jednak na publikacji Pavel 2011 i nie uwzględniają publikacji Pavel 2017 wykazującej gorsze przeżycie całkowite w grupie ewerolimusu.

Ponadto, w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor przedstawiono także informacje dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w rakowiakach. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. progression free survival), a pośrednia analiza przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym

oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD-10: C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. Z 2017 r. poz. 1938 z późn. zm). Zgodnie z informacją przedstawioną we wniosku dokładne wskazanie obejmuje nowotwór neuroendokryny jelita krętego z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby i kości. Zespół rakowiaka.

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Nowotwory neuroendokryne (ang. neuroendocrine neoplasms, NEN) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (midgut). Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na hormonalnie nieczynne oraz czynne, tj. wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące.

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, gastroenteropancreatic tumors) stanowią 70% wszystkich guzów neuroendokrynych (ang. neuroendocrine tumors, NET) oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego.

Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy. Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokryne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokryne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Zespół rakowiaka występuje u około 20–30% pacjentów z NET jelita cienkiego z przerzutami odległymi. Na zespół rakowiaka składają się objawy spowodowane nadmiernym wydzielaniem przez guz serotoniny i innych związków o aktywności biologicznej (m.in. kininy, prostaglandyny, histaminy).

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczokątniczej i często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne i uzależnione od oceny stopnia zaawansowania (na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (na podstawie wartości Ki-67). Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Większość wytycznych klinicznych jako opcje terapeutyczne w leczeniu NET jelita krętego wskazuje: leczenie operacyjne, analogi somatostatyny, chemioterapię oraz radioterapię. Ww. technologie są aktualnie finansowane ze środków publicznych. Zatem, zgodnie z zapisami ustawowymi dotyczącymi ratunkowego dostępu do technologii lekowych, nie mogą one stanowić technologii alternatywnej dla ewerolimusu.

Innym lekiem wskazywanym w rekomendacjach klinicznych jest sunitynib, przy czym wskazanie rejestracyjne sunitynibu obejmuje nowotwory neuroendokrynne trzustki. Zatem nie można jednoznacznie wskazać, że stanowi on alternatywę dla ocenianej technologii.

Ponadto amerykańskie i brazylijskie wytyczne kliniczne wymieniają także interferon alfa-2b, który jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z zespołem rakowiaka, co koresponduje z ocenianym wskazaniem. Produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2b – IntronA jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, jednak w innym niż analizowane wskazaniu. Reasumując, może on stanowić technologię alternatywną dla ewerolimusu.

### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy białkowej mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL), Afinitor jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych  
Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.
- Nowotwory neuroendokrynne trzustki  
Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
- Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc  
Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stoper G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
- Rak nerkowokomórkowy  
Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

## Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach przeglądu systematycznego odnaleziono 1 badanie (o akronimie RADIANT-2, którego wyniki przedstawiono w publikacjach Pavel 2011 i Pavel 2017) porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu (EWE) w porównaniu z placebo (PLC) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka. EWE i PLC stosowano w skojarzeniu z oktreotydem (LAR). Populacja pacjentów z NET jelita cienkiego stanowiła ok. 50% populacji badanej:

- badanie wielośrodkowe (17 krajów), randomizowane, dwuramienne, z podwójnym zaślepieniem;
- leczenie prowadzono do wystąpienia progresji lub do rezygnacji z powodu działań niepożądanych lub do wycofania zgody.
  - ✓ W czasie fazy zaślepionej badania pacjenci mogli przejść z ramienia PLC do EWE po wystąpieniu progresji.
  - ✓ Po zakończeniu zasadniczej fazy badania (zaślepionej) badani mogli przejść z ramienia PLC do EWE w otwartej przedłużonej fazie badania, a otrzymujący w zaślepionej fazie EWE nadal otrzymywali go już bez zaślepienia (w tym ci, którzy zmienili ramię PLC na EWE w trakcie badania) na otwartym etapie badania;
- interwencja:
  - ✓ grupa EWE + LAR – ewerolimus doustnie 10 mg/dobę ;
  - ✓ grupa PLC + LAR – placebo doustnie 10 mg/dobę;
  - ✓ w obu grupach oktreotyd LAR domięśniowo 30 mg codziennie przez 28 dni;
- liczba pacjentów:
  - ✓ grupa EWE + LAR – 216;
  - ✓ Grupa PLC + LAR – 213.

### Skuteczność kliniczna

W wyniku oceny skuteczności klinicznej stosowania EWE w porównaniu z PLC, przeprowadzonej na podstawie lokalnej oceny badaczy, odnotowano istotne statystycznie 22% zmniejszenie ryzyka progresji choroby – współczynnik hazardu (ang. hazard ratio, HR) wyniósł  $HR=0,78$  (95%CI:0,62-0,98). Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free survival PFS) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, była wyższa w grupie EWE + LAR (12 miesięcy) niż w grupie kontrolnej PLC + LAR (8,6 miesiąca).

Natomiast ocena stosowania EWE w porównaniu z PLC, przeprowadzona na podstawie niezależnej oceny centralnej nie wykazała istotnych statystycznie różnic pomiędzy EWE i PLC w zakresie punktu końcowego czas przeżycia wolny od progresji choroby. Mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,4 w grupie leczonej EWE + LAR vs 11,3 w grupie otrzymującej PLC + LAR.

Mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka była wyższa w grupie kontrolnej (PLC + LAR) niż w grupie badanej (EWE + LAR) i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesięcy. Jednak wyniki nie były istotne statystycznie.

Ponadto w badaniu przedstawiono także dane dotyczące odsetka pacjentów z przeżyciem w kolejnych latach trwania badania. Przeżycie całkowite było wyższe w grupie kontrolnej (PLC + LAR) niż w grupie badanej (EWE + LAR) odpowiednio w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku

trwania badania. Jednak w publikacji nie przedstawiono informacji czy różnice były istotne statystycznie.

### *Bezpieczeństwo*

W analizowanym badaniu, w fazie podwójnie zaślepionej, odnotowano 19 zgonów związanych z leczeniem w grupie EWE+LAR vs 11 zgonów w grupie PLC+LAR. W fazie otwartej raportowano 22 zgony związane z leczeniem wśród pacjentów stosujących EWE+LAR. Jednak nie przedstawiono informacji nt. istotności statystycznej wyników. Według obliczeń własnych Agencji, w fazie otartej badania ryzyko względne zgonu było istotnie statystyczne ok. 2,5 razy wyższe w grupie EWE+LAR w porównaniu do grupy stosującej PLC+LAR, ryzyko względne (ang. risk ratio, RR) wynosiło  $RR=2,48$  (95% CI: 1,24; 4,97). W fazie podwójnie zaślepionej badania ryzyko zgonu także było wyższe w grupie EWE+LAR vs PLC+LAR, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 40 pacjentów (19%) w ramieniu EWE i 7 chorych (3%) w grupie PLC.

Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (3-4 stopnia) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus plus oktreotyd LAR było: zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje i hiperglikemia, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo plus oktreotyd LAR było: zmęczenie, biegunka i nudności.

Podsumowując profil bezpieczeństwa w oparciu o ChPL Afinitor można wskazać, że ocena bezpieczeństwa została przeprowadzona u 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.

Działania niepożądane występujące bardzo często ( $\geq 1/10$ ) to: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Z kolei działania niepożądane stopnia 3-4 występujące często (od  $\geq 1/100$  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 cukru.

### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Według zapisów ChPL Afinitor, lek jest wskazany do stosowania u pacjentów z hormonalnie nieczynnym nowotworem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego i płuc. Zatem wskazanie, którego dotyczy wniosek jest wskazaniem pozarejestacyjnym, ponieważ obejmuje zespół rakowiaka, czyli hormonalnie czynną postać nowotworu neuroendokrynnego.

W ChPL Afinitor przedstawiono także informacje dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w rakowiakach oraz nieczynnych nowotworach neuroendokrynnych jelita krętego.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. progression free survival), a pośrednia analiza przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

U pacjentów z hormonalnie nieczynnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego lub płuc i dobrymi wyjściowymi czynnikami prognostycznymi, np. guzem pierwotnym umiejscowionym w jelicie krętym i prawidłowymi wartościami chromograniny A lub bez zajęcia kości, należy dokonać indywidualnej oceny korzyści względem ryzyka przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Afinitor. Odnotowano ograniczone dowody korzyści w zakresie PFS w podgrupie chorych na nowotwory neuroendokrynnne wywodzące się z jelita krętego.

Mając na uwadze powyższe, określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego z zespołem rakowiaka nie jest możliwe do ustalenia w sposób jednoznaczny.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem wiarygodności przedstawionych wyników jest fakt, iż nie odnaleziono badań odnoszących się do populacji pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita krętego z zespołem rakowiaka. Badanie uwzględnione w ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa EWE vs PLC obejmuje szerszą niż wnioskowana populację. Ponadto w badaniu RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników w odniesieniu do poszczególnych subpopulacji oraz nie przedstawiono informacji, czy wśród pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego byli chorzy z lokalizacją guza w jelicie krętym, co także wpływa na wiarygodność wnioskowania.

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Skuteczność interferonu alfa była oceniana przez EMA. The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) na podstawie przeglądu dotyczącego jakości, bezpieczeństwa i skuteczności uznał w drodze konsensusu, że profil korzyści do ryzyka produktu leczniczego IntronA był korzystny w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z zespołem rakowiaka.

Dokumentacja dotycząca zastosowania produktu leczniczego Intron A w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z zespołem rakowiaka składa się z opublikowanych i niepublikowanych badań, obejmujących 264 pacjentów z guzami rakowiaka, głównie pochodzącymi z jelita średniego oraz z przerzutami. Uznano, że odpowiedź wystąpiła u 101 pacjentów, chociaż kryteria odpowiedzi różnią się w zależności od badania. Odsetek odpowiedzi (remisja biegunek i zaczerwienienia) u pacjentów z zespołem rakowiaka wynosił 70%. Obiektywna regresja nowotworu występuje tylko u niewielkiego odsetka pacjentów. W badaniu „Norwegian Carcinoid Study”, w którym pacjenci byli leczeni dłużej niż rok, przeżyli dłużej niż leczeni tylko przez jeden rok, co sugeruje przedłużenie życia. Jest to jednak jedyna publikacja sugerująca przedłużenie życia. Dokumentacja zawiera tylko jeden przypadek kompletnej odpowiedzi na Intron A, a czas trwania tej odpowiedzi jest nieznan.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie z wnioskiem koszt netto 3. miesięcznej terapii ewerolimusem wynosi ██████████ PLN.

Wskazane we wniosku koszty netto miesięcznej terapii i rocznej terapii jednego pacjenta wynoszą odpowiednio ██████████ PLN i ██████████ PLN.

Mając na uwadze, że wytyczne kliniczne w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych wymieniają także interferon alfa-2b, który jest zarejestrowany we wskazaniu: Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z zespołem rakowiaka, potencjalnie może on stanowić technologię alternatywną dla ewerolimusu. Produkt leczniczy IntronA (interferon alfa-2b) jest finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, jednak nie w analizowanym wskazaniu. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano się zestawić koszty stosowania interferonu alfa-2b i koszty leczenia ewerolimusem. Roczny koszt stosowania ewerolimusu ok. 10-krotnie przewyższa roczny koszt stosowania interferonu alfa-2b w odniesieniu do

jednego pacjenta ( ████████ PLN vs 12 513,54 PLN / 13 796, 4 PLN). Koszty stosowania interferonu alfa-2b oszacowano na podstawie dawkowania z ChPL IntronA dla wskazania: rakowiak oraz informacji z Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Wskazany we wniosku koszt netto rocznej terapii Afinitorem w odniesieniu do jednego pacjenta wynosi ████████ PLN. Liczbę pacjentów, którzy mogliby stosować wnioskowaną technologię, ekspert kliniczny oszacował na kilkadziesiąt osób rocznie w skali całego kraju. Przy czym należy mieć na uwadze, że dane przedstawione przez eksperta klinicznego odnoszą się do populacji ogólnej pacjentów z neuroendokrynnym nowotworem jelita krętego, a nie do subpopulacji pacjentów z zespołem rakowiaka.

Podsumowując, z uwagi na brak jednoznacznych danych o liczności populacji docelowej, niemożliwe jest oszacowanie wpływu finansowania przedmiotowej technologii na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.

Należy także wskazać, że produkt leczniczy Afinitor (ewerolimus) jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych:

- „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”;
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”;
- „Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwysięciółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) ICD -10 Q85.1”

oraz w ramach katalogu A. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w zakresie stanów po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz stanów po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek.

W ramach wykazu leków refundowanych cena zbytu netto i wysokość limitu finansowania dla produktu leczniczego Afinitor (dawka 10 mg, opakowanie 30 tabl.) wynoszą odpowiednio: 14 962,20 PLN i 16 967,14 PLN, natomiast cena leku na podstawie komunikatu DGL NFZ z dnia 25.06.2018 r. wynosi 11 136 PLN. Wskazany w ocenianym wniosku koszt netto ww. jednego opakowania leku wynosi ████████ PLN.

#### *Ograniczenia analizy*

Podstawowym ograniczeniem analizy jest brak danych odnośnie rzeczywistej liczebności populacji docelowej.

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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych, opisujących aktualne standardy postępowania w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym dwie polskie:

- North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS) 2017, USA;
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 2017, Wielka Brytania;
- Riechelmann 2017, Brazylia;
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2016, Europa;



- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2015, USA;
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych (PSGN) 2017, Polska;
- Polskie Towarzystwo Okologii Klinicznej (PTOK) 2013, Polska.

Zgodnie w wytycznymi klinicznymi celem leczenia nowotworów neuroendokrynych na początku jest usunięcie guza w jak największym stopniu. Większość wytycznych jako leczenie farmakologiczne I rzutu wskazuje analogi somatostatyny, zwłaszcza w postaci hormonalnie czynnej nowotworów neuroendokrynych – 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. Wytyczne PSGN 2017, Riechelmann 2017 oraz 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 PSGN 2017 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. Jednakże należy mieć na uwadze, iż zgodnie z publikacjami, na które powołują się wytyczne rekomendujące interferon alfa, korzyść ze stosowania tej substancji nie została jednoznacznie potwierdzona. Według autorów publikacji Moertel 1989, ujętej w wytycznych NCCN 2015, u badanych pacjentów nie wystąpiła jakakolwiek korzyść terapeutyczna, która przeważałaby nad zdarzeniami niepożądanymi. Jakkolwiek inne interferony, podawane w alternatywnych dawkach i schematach mogą być przedmiotem przyszłych badań, nie możemy rekomendować stosowania interferonu alfa na zasadach zastosowanych w badaniu w leczeniu zespołu rakowiaka. Autorzy publikacji Riechelmann 2017 wskazują, że dane z randomizowanych badań nie dowiodły, że interferon jest skuteczny w leczeniu przeciwnowotworowym w NET. Ponadto, w polskich rekomendacjach PSGN 2017 wskazuje się większą liczbę zdarzeń niepożądanych po stronie interferonu w porównaniu do analogów somatostatyny oraz brak doświadczenia w stosowaniu tej terapii w Polsce (ograniczona dostępność).

#### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.06.2018 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.46434.1563.2018.1.SK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938, z późn. zm.), na podstawie 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) oraz raportu nr OT.422.24.2018 Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2). Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych, data ukończenia: 11.07.2018 r.