



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Afinitor (ewerolimus)**  
**we wskazaniu:**  
nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: C17.2)  
**Opracowanie w sprawie zasadności**  
**finansowania ze środków publicznych**

Nr: OT.422.24.2018

Data ukończenia: 11.07.2018

**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.

## Wykaz wybranych skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>CgA</b>	chromogranina A
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ENETS</b>	European Neuroendocrine Tumor Society
<b>EWE</b>	ewerolimus
<b>GEP-NEN</b>	Nowotwory neuroendokrynne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms)
<b>GGN</b>	górna granica normy
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>LAR</b>	długodziałające (ang. long-acting release)
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NANETS</b>	North American Neuroendocrine Tumor Society
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NET</b>	guzy neuroendokrynne (ang. neuroendocrine tumors)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NSE</b>	neuronospecyficzna enolaza
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PRRT</b>	znakowane radioizotopowo analogi somatostatyny
<b>PSGN</b>	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Okologii Klinicznej
<b>SSA</b>	analogi somatostatyny
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2017 r. poz. 1938)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>AE</b>	Zdarzenie niepożądane (Adverse Events)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>p</b>	wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (p value)
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

## Spis treści

Wykaz wybranych skrótów .....	3
Spis treści .....	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu .....	5
2. Podsumowanie .....	6
3. Przedmiot i historia zlecenia .....	8
4. Problem decyzyjny .....	9
4.1. Problem zdrowotny.....	9
4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii .....	11
4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....	12
5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją .....	14
6. Skuteczność kliniczna i praktyczna .....	15
6.1. Opis metodyki .....	15
6.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	15
6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	16
6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu .....	17
6.3. Wyniki skuteczności .....	17
6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności.....	19
7. Bezpieczeństwo stosowania .....	21
7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa.....	22
8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....	25
9. Konkurencyjność cenowa .....	26
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców .....	27
11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania .....	28
12. Opinie ekspertów.....	36
13. Piśmiennictwo .....	37
14. Załączniki.....	38

# 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (18.06.2018 r.) i znak pisma zlecającego:

PLD.46434.1563.2018.1.SK

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Afinitor (ewerolimus), tabletki à 10 mg
- Wnioskowane wskazanie:

„nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego (ICD10: C17.2)”, dokładna diagnoza: „nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby i kości. Zespół rakowiaka.”

Typ zlecenia:

- art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia przekracza jedną czwartą średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. poz. 1188 oraz z 2009 r. poz. 817), i jest to pierwszy wniosek dla danego leku w danym wskazaniu
- art. 47f ust. 2 ustawy o świadczeniach** - koszt wnioskowanej terapii w ujęciu kwartalnym lub trzech cyklach leczenia nie przekracza jednej czwartej średniej wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca, o której mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto, i uprzednio została wydana co najmniej jedna zgoda, o której mowa w art. 47d ust. 1 ustawy o świadczeniach, w sprawie wniosku dotyczącego innego świadczeniobiorcy dla tego samego leku w tym samym wskazaniu

Wartość netto wnioskowanej terapii:

■■■■■ PLN/ 3 miesiące leczenia

## 2. Podsumowanie

### Problem decyzyjny

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

### Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*), jelito cienkie stanowi, po trzustce, i jelicie grubym najczęstsze miejsce ich występowania. Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące.

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, histamina).

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczno-kątniczej 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 (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, 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.

### Skuteczność kliniczna

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 badanie RCT: RADIANT-2, które obejmowało populację szerszą niż analizowana w niniejszym raporcie. RADIANT-2 to badanie III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do placebo (oba skojarzone z oktreotydem LAR) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka.

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 (EVE + Oktreotyd LAR) względem grupy kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) i na podstawie niezależnej oceny centralnej mediana PFS wynosiła odpowiednio 16,40 oraz 11,3 miesiące. 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 nieistotny statystycznie**.

Wynik analizy na podstawie lokalnej oceny badaczy wynosił odpowiednio 12 oraz 8,6 miesiące. 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** (na granicy istotności statystycznej, górna granica przedziału ufności dla HR znajduje się blisko 1).

Na podstawie badania RADIANT-2 (publikacja Pavel ME 2017) stwierdzono, iż mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, była wyższa w grupie kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) względem grupy badanej (EVE + Oktreotyd LAR) i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesiące. Zastosowanie ewerolimusu i oktreotydu LAR w porównaniu do placebo i oktreotydu LAR związane było z 17% wzrostem ryzyka zgonu, HR=1,17; (95%CI:0,92-1,49), **wynik był nieistotny statystycznie**.

### Bezpieczeństwo

Zdarzenia niepożądane związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 40 pacjentów (19%) w ramieniu EVE 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.

W badaniu zaobserwowano 19, 11 i 22 zgony związane z leczeniem odpowiednio w grupie ewerolimus + oktreotyd LAR (faza double-blind), placebo + oktreotyd LAR i ewerolimus + oktreotyd LAR (faza open-label), w publikacji nie przedstawiono informacji czy różnica była istotna statystycznie. Według obliczeń własnych, ryzyko

względne zgonu było wyższe w grupie EWE + oktretoid LAR (faza open-label) w porównaniu do grupy stosującej placebo, RR=2,48 (95% CI: 1,24; 4,97), p=0,01. Natomiast w grupie EWE + oktretoid LAR (faza double-blind) w porównaniu do grupy stosującej placebo, ryzyko zgonu było wyższe jednak wartość nie była istotna statystycznie, RR=1,7 (95% CI: 0,83; 3,48), p=0,15.

### **Wpływ na wydatki NFZ**

Przedstawiony w ramach wniosku MZ koszt netto 3 miesięcznej terapii Afinitorem na 1 pacjenta wynosi ██████████ PLN, a roczny koszt to ██████████ PLN. Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Afinitor we wnioskowanym wskazaniu.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej**

Wskazane przez większość wytycznych oraz eksperta technologie zalecane w leczeniu NET jelita krętego, tj. leczenie operacyjne, analogi somatostatyny, chemioterapia oraz radioterapia, są technologiami aktualnie refundowanymi. Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla ewerolimusu. Rekomendacje, jako opcję wymieniają także sunitynib, jednakże nie jest on zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, w związku z czym także nie stanowi alternatywy dla ewerolimusu.

W odnalezionych wytycznych (NCCN 2015 i Riechelmann 2017) wskazuje się ponadto na zastosowanie interferonu alfa-2b, który jest zarejestrowany we wskazaniu: Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”, co jest zbliżone do informacji na temat diagnozy przekazanej we wniosku MZ. Produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2b to IntronA. Jest on finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, jednak nie w ww. wskazaniu. Mając na uwadze powyższe, może on stanowić technologię alternatywną dla ewerolimusu.

### **3. Przedmiot i historia zlecenia**

Pismem z dnia 12 czerwca 2018 r., znak: PLD.46434.1563.2018.1.SK (data wpływu do AOTMiT 18.06.2018 r.) Minister Zdrowia zlecił Agencji na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938 z późn. zm.), przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: „nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD10: 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.



## 4. Problem decyzyjny

### 4.1. Problem zdrowotny

#### Nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego

##### Definicja

Nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe — GEP-NEN, *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrecja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. [PTOK 2013]

##### Epidemiologia

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokrynnne 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 (*midgut*). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynnne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynnne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi. [PSGN 2017]

##### Etiologia i patogeneza

NEN rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Z tego powodu wykazują podobne cechy mimo różnego pochodzenia i lokalizacji: zdolność do produkcji szeregu peptydów o czynnościach hormonów lub neuroprzekaźników. Nazwa „neuroendokrynnne” oznacza, cechę polegającą na ekspresji neuroendokrynnnych markerów w komórkach tych nowotworów. [Szczekliki 2017]

Nowotwory neuroendokrynnne (NEN, *neuroendocrine neoplasms*) jelita cienkiego wywodzą się ze środkowej części prajelita (*midgut*), jelito cienkie stanowi, po trzustce, i jelicie grubym najczęstsze miejsce ich występowania. Z klinicznego punktu widzenia dzielone są na nieczynne hormonalnie oraz wydzielające substancje powodujące charakterystyczne objawy zespołu rakowiaka. Większość NEN jelita cienkiego stanowią guzy wysokozróżnicowane i powoli rosnące.

Nowotwory neuroendokrynnne końcowego odcinka jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego w przeważającej większości zbudowane są z komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) wytwarzających serotoninę. Uważa się, że NEN końcowego odcinka jelita cienkiego (z komórek EC) zachowują się bardziej agresywnie od neuroendokrynnnych guzów dwunastnicy, żołądka zbudowanych z komórek ECL (*enterochromaffin-like*) czy odbytnicy. Wykazują większą zdolność do dawania przerzutów i jest ona w mniejszym stopniu zależna od wielkości guza. [PSGN 2017]

##### Obraz kliniczny

###### Objawy hormonalnie czynnych NET jelita cienkiego — zespół rakowiaka

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, histamina). Objawami klinicznymi zespołu rakowiaka są: a) ze strony skóry (napadowe zaczerwienienie skóry, teleangiektazje, pelagra — zapalenie skóry spowodowane niedoborem witaminy PP wynikającym ze zużycia tryptofanu do produkcji serotoniny przez nowotwór); b) ze strony przewodu pokarmowego (biegunka wydzielnicza, niecharakterystyczne lub kolikowe bóle brzucha); c) ze strony układu sercowo-naczyniowego (choroby zastawki trójdzielnej, pnia płucnego, rzadziej choroby zastawki mitralnej i aorty); d) ze strony układu oddechowego (napadowy skurcz oskrzeli) oraz e) ze strony układu ruchu (bóle kostno-stawowe, miopatie). Zespół rakowiaka istotnie wpływa na pogorszenie jakości życia chorych z NET jelita cienkiego. Napadowe zaczerwienienie skóry (*flush*) należy do głównych objawów zespołu

rakowiaka (60–85% chorych). W przebiegu NET jelita cienkiego (klasyczny zespół rakowiaka) obecny jest *flush* barwy od bladorożowej do czerwonej, obejmujący twarz i górną część klatki piersiowej, trwający do 30 minut.

#### Objawy hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego

Obraz kliniczny hormonalnie nieczynnych NEN jelita cienkiego jest związany z objawami miejscowymi. Małe guzy są zwykle bezobjawowe, często stwierdza się je przy okazji poszukiwania źródła przerzutów albo przypadkowo w czasie kolonoskopii na pograniczu krętniczo-kątniczym. Większe guzy, powyżej 1 cm, są zazwyczaj złośliwe i towarzyszą im przerzuty. Najczęściej chorzy zgłaszają niespecyficzne dolegliwości: przemijające bóle brzucha i dyskomfort (utrzymujące się latami, często błędnie interpretowane jako zaburzenia czynnościowe) oraz utratę masy ciała i osłabienie. Z upływem czasu dolegliwości się nasilają, mogą prowadzić do przemijającej niedrożności jelita cienkiego wywołanej obecnością masy guza lub reakcją desmoplastyczną krezki. Ponadto odczyn desmoplastyczny może upośledzać ukrwienie jelit, a w ciężkich przypadkach prowadzić do martwicy. [PSGN 2017]

#### Klasyfikacja

Uaktualniona klasyfikacja neuroendokrynych nowotworów z 2010 roku — opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) — wymiennie stosuje nazwy NEN (*neuroendocrine neoplasms*) i dotychczas używaną NET (*neuroendocrine tumors*), co wskazuje na potencjał złośliwości wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Dla zmian o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) nie są znane histologiczne kryteria, które pozwoliłyby wydzielić grupę zmian o wyższym ryzyku przerzutowania (ryzyko jest jednoznacznie wysokie dla zmian o niskim stopniu zróżnicowania — G3, co przyczyniło się do stosowania w klasyfikacji WHO nazwy „raki neuroendokryne”. W odniesieniu do nowotworów neuroendokrynych G1 i G2, w przeszłości określanych jako „guzy”, a w innych klasyfikacjach jako „nowotwory” lub „raki”, nowa klasyfikacja WHO jednoznacznie podkreśla ich potencjalnie złośliwy charakter i jednocześnie narzuca obowiązek raportowania stopnia zróżnicowania (rozpoznanie „nowotwór neuroendokryny” wymaga uzupełnienia). [PTOK 2013]

Wyróżnia się NET G1 – o wysokim stopniu zróżnicowania i małym stopniu złośliwości, NET G2 – o średnim stopniu zróżnicowania i średnim stopniu złośliwości oraz NET G3 (raki) – o niskim stopniu zróżnicowania i dużym stopniu złośliwości. [Szczeklik 2017]

**Tabela 1. Klasyfikacja TNM AJCC/UICC dla NEN jelita cienkiego**

Cecha T – guz pierwotny x	
TX	Guz nie został zbadany
T0	Nie stwierdza się utkania nowotworu
T1	Nowotwór nacieka błazkę właściwą błony śluzowej lub błonę podśluzową, średnicy równej 1 cm lub poniżej
T2	Nowotwór nacieka mięśniówkę właściwą lub ma średnicę większą niż 1 cm
T3	Nowotwór przechodzi przez mięśniówkę właściwą do tkanek podsurowiczkowych bez inwazji surowicówki
T4	Nowotwór nacieka otrzewną trzewną lub inne narządy lub przylegające struktury
Cecha N – okoliczne węzły chłonne	
NX	Węzły nie zostały ocenione
N0	Brak przerzutów do okolicznych węzłów
N1	Przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych
Cecha M – przerzuty odległe	
MX	Nie można określić obecności przerzutów
M0	Brak przerzutów
M1	Obecne przerzuty odległe

x — jeśli występuje więcej niż jeden guz, wówczas niezależnie od wielkości do litery T dodaje się „m”; xx — w przypadku stwierdzenia obecności przerzutów odległych należy podać w nawiasie lokalizację według schematu: PUL dla przerzutów do płuc, HEP do wątroby i OSS do kości; [PSGN 2017]

**Tabela 2. Stopień klinicznego zaawansowania (staging) NEN jelita cienkiego**

Stopień	Cecha T	Cecha N	Cecha M	Zaawansowanie
0	Tis	N0	M0	Nowotwór lokalny
I	T1	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIA	T2	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIB	T3	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIA	T4	N0	M0	Nowotwór lokalny
IIIB	T1-T4	N1	M0	Nowotwór regionalny
IV	T1-T4	Każda	M1	Nowotwór uogólniony

[PSGN 2017]

## Diagnostyka

Do rozpoznania stosuje się:

1. badania laboratoryjne - pomiar stężeń specyficznych peptydów, amin biogennych i hormonów produkowanych przez komórki NET;
2. badania obrazowe – m.in. USG, TK, MR, scyntygrafia receptorowa, badanie Ga-PET-TK
3. badanie histologiczne

[Szczeklik 2017]

## Leczenie i cele leczenia

Leczenie chirurgiczne - Leczeniem z wyboru NEN w lokalizacji jelitowej jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja z limfadenektomią jako postępowanie radykalne lub operacja paliatywna, cytoredukcyjna, zmniejszająca masę guza o około 90%. W miarę możliwości należy usunąć ognisko pierwotne, nawet w sytuacji uogólnienia choroby, z równoczesną resekcją lub wyluszczeniem zmian przerzutowych wątroby.

Leczenie farmakologiczne – której celem jest zmniejszenie wydzielania hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrola objawów choroby, a także zahamowanie jej progresji.

Leczenie systemowe – m.in. terapia radioizotopowa, celowana i chemioterapia  
[PSGN 2017]

## Rokowanie

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczko-kątnicznej 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 (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, 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. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków. Wyniki analiz wieloczynnikowych sugerują, że przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych, zajęcie wątroby oraz przerzuty odległe poza jamę brzuszną są niezależnie związane z przeżyciem chorych. Ponadto rokowanie może ulec polepszeniu w przypadku usunięcia guza pierwotnego. [PSGN 2017]

### 4.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 3. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	Afinitor, tabletki à 10 mg*
<b>Kod ATC</b>	Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inh bitory kinaz białkowych, kod ATC: L01XE10
<b>Substancja czynna</b>	Ewerolimus
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego (ICD-10 C17.2)”, dokładna diagnoza: „Nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego z przerzutami do okolicznych węzłów chłonnych, wątroby i kości. Zespół rakowiaka.”
<b>Dawkowanie</b>	Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. <i>Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</i> W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę. <i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.</li> <li>• Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku Afinitor jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądana korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.</li> </ul> <p>Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Dane nie są dostępne.</p> <p>Sposób podawania</p> <p>Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Afinitor w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.</p>
<b>Droga podania</b>	doustna
<b>Planowany okres terapii bądź liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>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. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i>.</p>

\*zarejestrowane są także tabletki o mocy 2,5 mg oraz 5 mg

Źródło: ChPL Afinitor, zlecenie MZ

#### 4.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 3 sierpnia 2009</p> <p>Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 maj 2014</p>
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<p><u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</u></p> <p>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.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u></p> <p>Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc</u></p> <p>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.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u></p> <p>Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).</p>
<b>Status leku sierocego</b>	Nie

<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	<p><u>Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania</u></p> <p>Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.</p> <p><u>Plan zarządzania ryzykiem</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wsze kich jego kolejnych aktualizacjach.</p> <p><u>Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu</u></p> <p>Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:</p>				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Opis</th> <th>Termin</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Trójramienne randomizowane badanie z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do zastosowania wyłącznie ewerolimusu w porównaniu do zastosowania kapecytabiny u pacjentów z uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych po wystąpieniu wznowy lub progresji po podaniu letrozolu lub anastrozolu na podstawie protokołu zatwierdzonego przez CHMP.</td> <td>1Q 2018</td> </tr> </tbody> </table>	Opis	Termin	Trójramienne randomizowane badanie z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do zastosowania wyłącznie ewerolimusu w porównaniu do zastosowania kapecytabiny u pacjentów z uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych po wystąpieniu wznowy lub progresji po podaniu letrozolu lub anastrozolu na podstawie protokołu zatwierdzonego przez CHMP.	1Q 2018
Opis	Termin				
Trójramienne randomizowane badanie z zastosowaniem ewerolimusu w skojarzeniu z eksemestanem w porównaniu do zastosowania wyłącznie ewerolimusu w porównaniu do zastosowania kapecytabiny u pacjentów z uogólnionym rakiem piersi z ekspresją receptorów estrogenowych po wystąpieniu wznowy lub progresji po podaniu letrozolu lub anastrozolu na podstawie protokołu zatwierdzonego przez CHMP.	1Q 2018				

Źródło: ChPL Afinitor

### Komentarz Agencji

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Afinitor (ewerolimus) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: nowotwór neuroendokrynyjny jelita krętego (ICD-10: C17.2). Z dodatkowych informacji na temat stanu pacjenta wynika, że występuje u niego zespół rakowiaka, czyli hormonalnie czynna postać nowotworu neuroendokrynyjnego. Natomiast zgodnie z zapisami ChPL Afinitor, lek wskazany jest do stosowania u pacjentów z hormonalnie nieczynnym nowotworem neuroendokrynyjnym przewodu pokarmowego i płuc. W związku z powyższym wskazanie z wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu Afinitor (patrz Tabela 4. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego).

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Afinitor był objęty programem leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu zakwalifikowanym m.in. do kodu ICD-10 C17.2.

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.

Źródło: <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/component/search/?searchword=ewerolimus&searchphrase=all&limitstart=0> (dostęp 02.06.2018)

## 5. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski o objęcie refundacją

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Barbary Jarzab (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej).

Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 5. Opinie ekspertów – stan „przed” i „po” zastosowaniu leczenia

Ekspert/uzyskany stan		Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej)	
		Stan przed leczeniem	Stan po leczeniu
Zdolność poruszania się	Brak problemów z chodzeniem		x
	Jakieś problemy z chodzeniem	x	x
	Brak możliwości chodzenia		
Samoopieka	Brak problemów z samoopieką		x
	Jakieś problemy z samoopieką	x	x
	Brak możliwości mycia lub ubierania się		
Zwykłe czynności	Brak problemów z wykonywaniem zwykłych czynności	x	x
	Jakieś problemy z wykonywaniem zwykłych czynności życiowych	x	x
	Brak możliwości wykonywania zwykłych czynności życiowych		
Ból/dyskomfort	Brak odczuwania bólu i dyskomfortu		x
	Umiarkowany ból lub dyskomfort	x	x
	Krańcowy ból lub dyskomfort	x	
Niepokój/ przygnębienie	Brak niepokoju i przygnębienia		x
	Umiarkowany niepokój i przygnębienie	x	x
	Krańcowy niepokój lub przygnębienie	x	

Tabela 6. Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg ekspertów klinicznych

Istotność wnioskowanej technologii medycznej	Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej)
Ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia	
Ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia	x
Zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi	x
Poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
Uzasadnienie opinii	„Badanie RADIANT-4”

Tabela 7. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego	Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarzab (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej)
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	x
Niezdolność do pracy	x
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie opinii	„Nieoperacyjny progresywny nowotwór neuroendokryny jelita krętego, podobnie jak w przypadku każdej innej choroby nowotworowej prowadzi do wystąpienia wszystkich ww, skutków”

## 6. Skuteczność kliniczna i praktyczna

### 6.1. Opis metodyki

W celu odnalezienia badań pierwotnych i wtórnych dotyczących stosowania leku Afinitor we wskazaniu nowotwór neuroendokrynyjny jelita krętego, dokonano przeszukiwania w następujących bazach:

- MEDLINE (PubMed),
- EMBASE (Embase.com),
- Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 20.06.2018 r. Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale 14. *Załączniki*.

W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia publikacji do przeglądu.

**Tabela 8. Kryteria selekcji badań pierwotnych oraz wtórnych do przeglądu systematycznego**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi AOTMiT
<b>Populacja</b>	Pacjenci z nowotworem neuroendokrynyjnym jelita krętego	Inna niż wymieniono	Etap selekcji tytułów i abstraktów wykazał brak badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa analizowanej interwencji w populacji zgodnej z wnioskowaną. Mając na uwadze, że produkt zarejestrowano w szerszym wskazaniu, tj. nowotwory neuroendokrynyjne układu pokarmowego, ostatecznie do niniejszego opracowania włączano publikacje, w których populację stanowili chorzy z nowotworem neuroendokrynyjnym jelita cienkiego lub szerzej, przewodu pokarmowego. Ponadto, obecność przerzutów oraz zespołu rakowiaka (wskazane we wniosku MZ) weryfikowano na etapie przeglądu abstraktów.
<b>Interwencja</b>	Afinitor w postaci tabletek	Inna niż wymieniono	-
<b>Komparatory</b>	Dowolny	-	-
<b>Punkty końcowe</b>	Dowolne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	Nieistotne w analizie, np. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.;	-
<b>Typ badań</b>	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia; badania eksperymentalne z grupą kontrolną; badania obserwacyjne z grupą kontrolną; badania jednoramienne, opracowania wtórne (przeglądy systematyczne i niesystematyczne)	Inne niż wymieniono, np. opisy przypadków, abstrakty konferencyjne	-
<b>Inne kryteria</b>	Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim, pełnotekstowe publikacje	Inne niż wymieniono	-

### 6.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Nie odnaleziono badań randomizowanych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu, które spełniały pierwotne kryteria włączenia do przeglądu dotyczące populacji. Odnaleziono natomiast 1 badanie RCT dotyczące szerszej populacji, tj. osób z zaawansowanym guzem neuroendokrynyjnym powiązany z zespołem rakowiaka, w którym pacjenci z NET jelita cienkiego stanowili pewien odsetek populacji badanej:

- RADIANT-2 – badanie III fazy dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do placebo (oba skojarzone z oktreotydem) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynyjnym powiązany z zespołem rakowiaka; po ukończeniu zaślepionej fazy badania, chorzy z ramienia placebo mieli możliwość przejścia na terapię ewerolimusem w ramach otwartej fazy przedłużonej („open label”).

Oprócz powyższego, odnaleziono także badanie rejestracyjne dla wskazania „nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc” – RADIANT-4. W badaniu tym uczestniczyli pacjenci z nieczynną hormonalnie postacią nowotworu. W związku z tym nie odpowiadało ono analizowanemu w niniejszym opracowaniu problemowi zdrowotnemu i nie zostało uwzględnione w głównej analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Wyniki RADIANT-4 zaprezentowano w rozdz. 6.3.1 Dodatkowa analiza skuteczności, ograniczając się do najbardziej istotnych dla niniejszego opracowania informacji.

### 6.2.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 9. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																																																				
<p><b>RADIANT-2</b> (Pavel 2011, Pavel 2017) <b>[NCT00412061]</b> <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals</p>	<p>- badanie wieloośrodkowe (17 krajów); - badanie dwuramienne, z podwójnym zaślepieniem; - badanie randomizowane, przeprowadzone z użyciem automatycznego, interaktywnego systemu głosowego, przydzielającego pacjentów do grup w stosunku 1:1, odpowiednio dla grupy EWE+Oktreotyd LAR oraz PLC+ Oktreotyd LAR</p> <p>Grupa EWE+Oktreotyd LAR – ewerolimus dosutnie 10 mg/dobę ; Grupa PLC+Oktreotyd LAR – placebo dosutnie 10 mg/dobę; W obu grupach oktreotyd LAR domięśniowo 30 mg codziennie przez 28 dni.</p> <p>Leczenie prowadzono do wystąpienia progresji lub do rezygnacji z powodu działań niepożądanych lub do wycofania zgody.</p> <p>W czasie fazy zaślepionej badania pacjenci mogli przejść z ramienia PLC do EWE po wystąpieniu progresji.</p> <p>FAZA OTWARTA (open-label): 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. Nadal podawano EWE w skojarzeniu z oktreotydem LAR.</p> <p>Klasyfikacja AOTMiT: IIA</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- wiek <math>\geq 18</math> r.ż.;</li> <li>- zaawansowany guz neuroendokryny o niskim lub umiarkowanym stopniu złośliwości (lokalnie zaawansowany nieoperacyjny lub odległe przerzuty);</li> <li>- progresja choroby rozpoznana w badaniu radiologicznym w ciągu ostatnich 12 mies.;</li> <li>- obecność w wywiadzie objawów sekrecyjnych (biegunka lub zaczerwienienie) przypisowane zespołowi rakowiaka;</li> <li>- klasyfikacja WHO <math>\leq 2</math>;</li> <li>- odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz właściwe kontrolowanie stężenia lipidów.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- nowotwór neuroendokryny słabo zróżnicowany lub o wysokim potencjale złośliwości</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa EWE+Oktreotyd LAR – 216 Grupa PLC+Oktreotyd LAR – 213</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie wolne od progresji PFS*</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- przeżycie całkowite OS;</li> <li>- profil bezpieczeństwa</li> </ul>																																																																																				
		<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>EWE+Oktreotyd LAR n=216</th> <th>PLC+Oktreotyd LAR n=213</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wiek, mediana (zakres) [lata]</td> <td>60 (22-83)</td> <td>60 (27-81)</td> </tr> <tr> <td>Płeć M/K (%)</td> <td>97/119 (45/55)</td> <td>124/89 (58/42)</td> </tr> <tr> <td>Status WHO</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>0</td> <td>118 (55%)</td> <td>140 (66%)</td> </tr> <tr> <td>1</td> <td>84 (39%)</td> <td>62 (29%)</td> </tr> <tr> <td>2</td> <td>14 (6%)</td> <td>10 (5%)</td> </tr> <tr> <td>Pierwotne umiejscowienie nowotworu</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>jelito cienkie</td> <td>111 (51%)</td> <td>113 (53%)</td> </tr> <tr> <td>płuco</td> <td>33 (15%)</td> <td>11 (5%)</td> </tr> <tr> <td>okreźnica</td> <td>14 (6%)</td> <td>14 (7%)</td> </tr> <tr> <td>trzustka</td> <td>11 (5%)</td> <td>15 (7%)</td> </tr> <tr> <td>wątroba</td> <td>7 (3%)</td> <td>11 (5%)</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td>10 (19%)</td> <td>48 (23%)</td> </tr> <tr> <td>brak danych</td> <td>0</td> <td>1 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>Histologiczne zróżnicowanie</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>wysokie</td> <td>166 (77%)</td> <td>175 (82%)</td> </tr> <tr> <td>umiarkowane</td> <td>38 (18%)</td> <td>30 (14%)</td> </tr> <tr> <td>niskie</td> <td>1 (0.5%)</td> <td>1 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>nieznane</td> <td>11 (5%)</td> <td>6 (3%)</td> </tr> <tr> <td>brak danych</td> <td>0</td> <td>1 (0.5%)</td> </tr> <tr> <td>Objawy związane z guzem<sup>^</sup></td> <td>170 (79%)</td> <td>172 (81%)</td> </tr> <tr> <td>Miejsce przerzutów</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>wątroba</td> <td>198 (92%)</td> <td>196 (92%)</td> </tr> <tr> <td>węzły chłonne</td> <td>80 (37%)</td> <td>85 (40%)</td> </tr> <tr> <td>płuco</td> <td>64 (30%)</td> <td>52 (24%)</td> </tr> <tr> <td>kości</td> <td>35 (16%)</td> <td>24 (11%)</td> </tr> <tr> <td>inne</td> <td>103 (48%)</td> <td>103 (48%)</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	EWE+Oktreotyd LAR n=216	PLC+Oktreotyd LAR n=213	Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (22-83)	60 (27-81)	Płeć M/K (%)	97/119 (45/55)	124/89 (58/42)	Status WHO			0	118 (55%)	140 (66%)	1	84 (39%)	62 (29%)	2	14 (6%)	10 (5%)	Pierwotne umiejscowienie nowotworu			jelito cienkie	111 (51%)	113 (53%)	płuco	33 (15%)	11 (5%)	okreźnica	14 (6%)	14 (7%)	trzustka	11 (5%)	15 (7%)	wątroba	7 (3%)	11 (5%)	inne	10 (19%)	48 (23%)	brak danych	0	1 (0.5%)	Histologiczne zróżnicowanie			wysokie	166 (77%)	175 (82%)	umiarkowane	38 (18%)	30 (14%)	niskie	1 (0.5%)	1 (0.5%)	nieznane	11 (5%)	6 (3%)	brak danych	0	1 (0.5%)	Objawy związane z guzem <sup>^</sup>	170 (79%)	172 (81%)	Miejsce przerzutów			wątroba	198 (92%)	196 (92%)	węzły chłonne	80 (37%)	85 (40%)	płuco	64 (30%)	52 (24%)	kości	35 (16%)	24 (11%)	inne	103 (48%)	103 (48%)	
Parametr	EWE+Oktreotyd LAR n=216	PLC+Oktreotyd LAR n=213																																																																																					
Wiek, mediana (zakres) [lata]	60 (22-83)	60 (27-81)																																																																																					
Płeć M/K (%)	97/119 (45/55)	124/89 (58/42)																																																																																					
Status WHO																																																																																							
0	118 (55%)	140 (66%)																																																																																					
1	84 (39%)	62 (29%)																																																																																					
2	14 (6%)	10 (5%)																																																																																					
Pierwotne umiejscowienie nowotworu																																																																																							
jelito cienkie	111 (51%)	113 (53%)																																																																																					
płuco	33 (15%)	11 (5%)																																																																																					
okreźnica	14 (6%)	14 (7%)																																																																																					
trzustka	11 (5%)	15 (7%)																																																																																					
wątroba	7 (3%)	11 (5%)																																																																																					
inne	10 (19%)	48 (23%)																																																																																					
brak danych	0	1 (0.5%)																																																																																					
Histologiczne zróżnicowanie																																																																																							
wysokie	166 (77%)	175 (82%)																																																																																					
umiarkowane	38 (18%)	30 (14%)																																																																																					
niskie	1 (0.5%)	1 (0.5%)																																																																																					
nieznane	11 (5%)	6 (3%)																																																																																					
brak danych	0	1 (0.5%)																																																																																					
Objawy związane z guzem <sup>^</sup>	170 (79%)	172 (81%)																																																																																					
Miejsce przerzutów																																																																																							
wątroba	198 (92%)	196 (92%)																																																																																					
węzły chłonne	80 (37%)	85 (40%)																																																																																					
płuco	64 (30%)	52 (24%)																																																																																					
kości	35 (16%)	24 (11%)																																																																																					
inne	103 (48%)	103 (48%)																																																																																					



		Wcześniejsza terapia SSA: - oktreotyd	173 (80%) 169 (78%)	166 (78%) 152 (71%)	
		Inne leczenie: Chemioterapia Immunoterapia Terapia celowana Inna	99 (46%) 75 (35%) 27 (13%) 15 (7%) 21 (10%)	82 (38%) 55 (26%) 20 (9%) 16 (8%) 28 (13%)	
^biegunka, zaczerwienie lub łącznie					

\* PFS definiowane jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej progresji choroby lub śmierci

## 6.2.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Brak randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, tj. nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego z zespołem rakowiaka;
- W badaniu RADIANT-2 nie podano informacji, czy wśród pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego byli chorzy z lokalizacją guza w jelicie krętym;
- W RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników na poszczególne subpopulacje;

## 6.3. Wyniki skuteczności

Mediana długości terapii EWE (przy uwzględnieniu fazy zaślepionej oraz przedłużonej otwartej) wyniosła 37 tyg. (1-326 tyg. ) w ramieniu EWE+oktreotyd LAR, a wśród badanych z grupy PLC+oktreotyd LAR, którzy przeszli do EWE open-label czas ten wyniósł 34.1 tyg. (1-235 tyg.).

**Tabela 10. Czas przeżycia wolny od progresji choroby na podstawie badania RADIANT-2**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EWE + Oktreotyd LAR		PLC + Oktreotyd LAR		HR;(95%CI), p	IS
		Mediana [mc]	Mediana [mc]	Mediana [mc]	Mediana [mc]		
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie niezależnej oceny centralnej</b>							
RADIANT-2 (Pavel ME 2011)	28 mc	16,4	11,3	0,77;(0,59-1,00), 0,026*	NIE*		
<b>Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie lokalnej oceny badaczy</b>							
RADIANT-2 (Pavel ME 2011)	28 mc	12,0	8,6	0,78; (0,62-0,98), 0,018	TAK		

\* badacze założyli próg istotności statystycznej 0,024

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 miesiące. 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 nieistotny statystycznie** (95% przedział ufności dla HR zawierał 1).

Wynik analizy na podstawie lokalnej oceny badaczy wynosił odpowiednio 12 oraz 8,6 miesiące. 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** (na granicy istotności statystycznej, górna granica przedziału ufności dla HR znajduje się blisko 1).

**Tabela 11. Przeżycie całkowite na podstawie badania RADIANT-2**

Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EWE + Oktreotyd LAR		PLC + Oktreotyd LAR		HR;(95%CI), p	IS
		Mediana [mc]	Mediana [mc]	Mediana [mc]	Mediana [mc]		

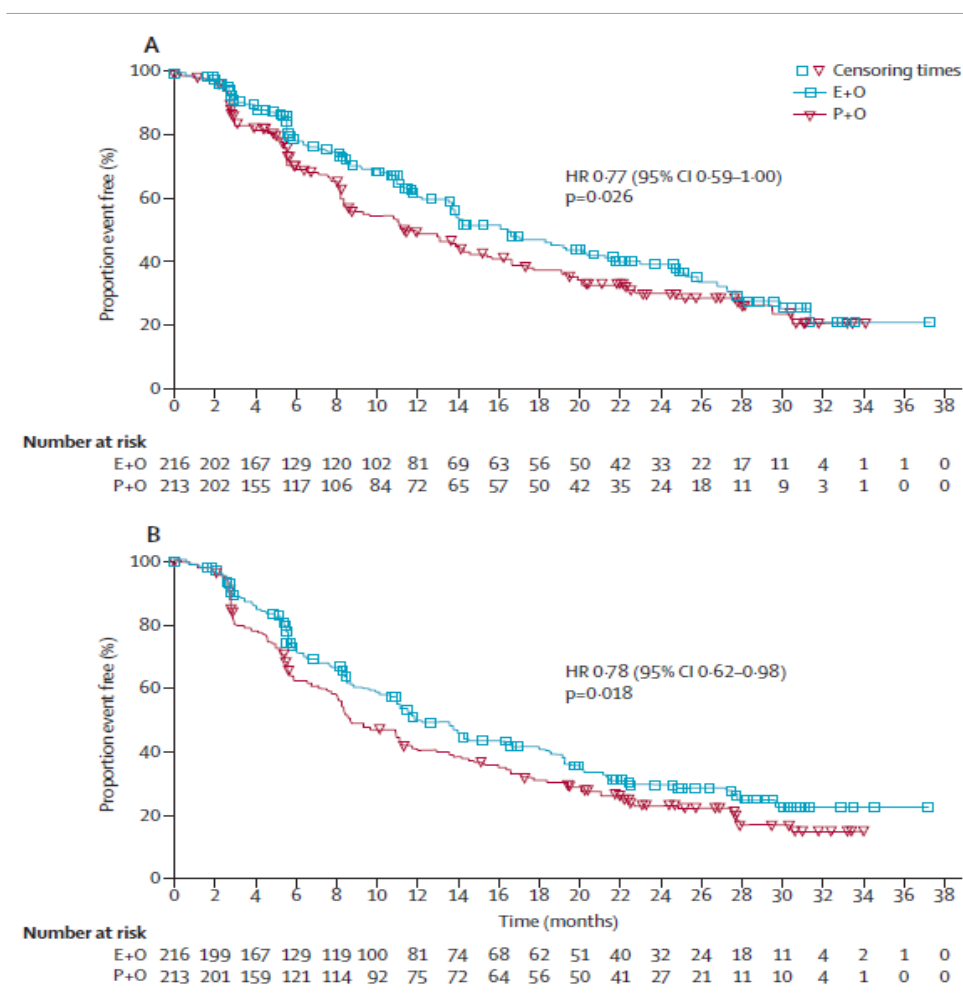
RADIANT-2 (Pavel ME 2017)	Bd.	29,21	35,22	1,17;(0,92-1,49)	NIE
------------------------------	-----	-------	-------	------------------	-----

Na podstawie badania RADIANT-2 (publikacja Pavel ME 2017) stwierdzono, iż mediana przeżycia całkowitego u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, była wyższa w grupie kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) względem grupy badanej (EWE + Oktreotyd LAR) i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesięcy. Zastosowanie ewerolimusu i oktreotydu LAR w porównaniu do placebo i oktreotydu LAR związane było z 17% wzrostem ryzyka zgonu, HR=1,17; (95%CI:0,92-1,49), **wynik był nieistotny statystycznie.**

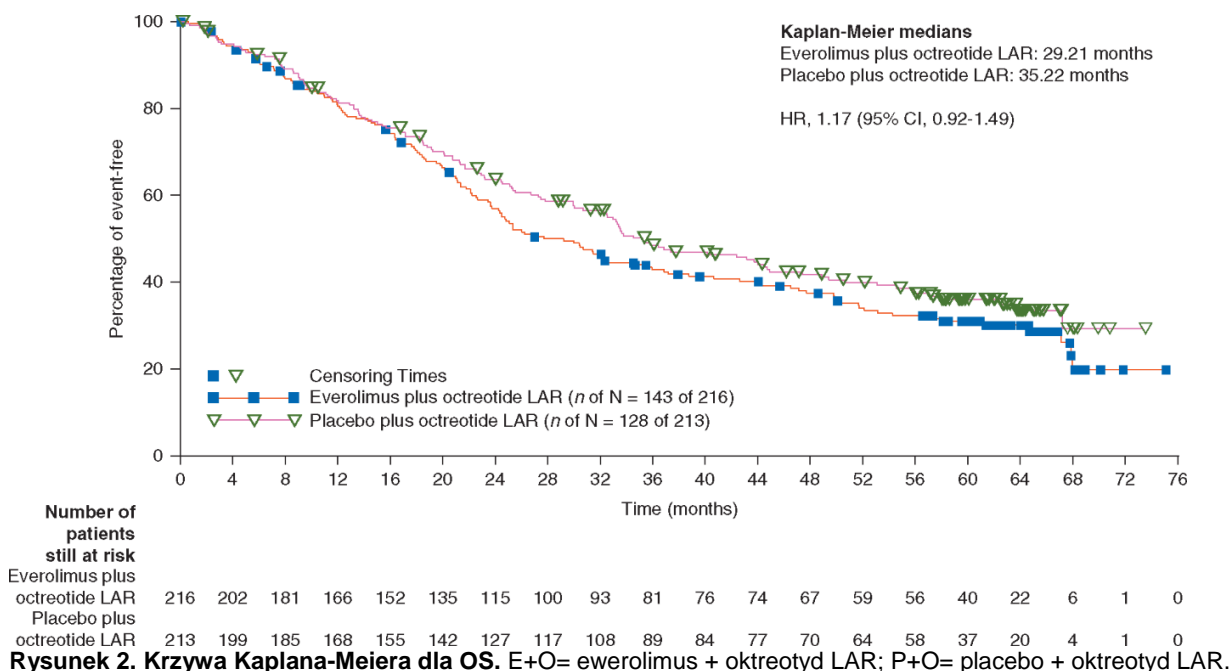
Tabela 12. Przeżycie całkowite na podstawie badania RADIANT-2 (Pavel ME 2017)

Punkt końcowy	EWE + Oktreotyd LAR	PLC + Oktreotyd LAR
Przeżycie jednoroczne, % (95% CI)	80,5 (74,5–85,3)	81,8 (75,8–86,4)
Przeżycie dwuletnie, % (95% CI)	57,0 (49,9–63,4)	63,6 (56,6–69,8)
Przeżycie trzyletnie, % (95% CI)	42,9 (36,0–49,6)	48,5 (41,4–55,3)
Przeżycie czteroletnie, % (95% CI)	37,4 (30,7–44,1)	41,7 (34,7–48,6)

Dodatkowo w publikacji Pavel ME 2017 przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z przeżyciem w kolejnych latach trwania badania. Przeżycie całkowite było wyższe w grupie kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) względem grupy badanej (EWE + Oktreotyd LAR) odpowiednio w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku trwania badania. W publikacji nie przedstawiono informacji czy różnice były istotne statystycznie.



Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS. wykres A - na podstawie niezależnej oceny centralnej; wykres B - na podstawie lokalnej oceny badaczy; E+O= ewerolimus + oktreotyd LAR; P+O= placebo + oktreotyd LAR



### 6.3.1. Dodatkowa analiza skuteczności

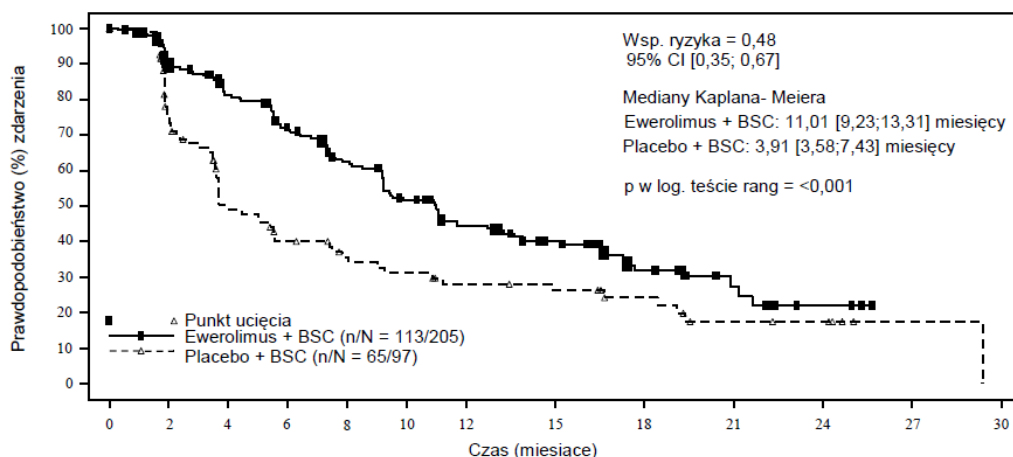
W ramach dodatkowych informacji dotyczących efektywności klinicznej ewerolimusu przedstawiono wyniki zaprezentowane w ChPL Afinitor.

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 zmniejszał ryzyko progresji lub śmierci o 52% (HR=0.48, 95%CI: 0.35-0.67, p<0.00001). Szczegółowe wyniki zaprezentowano w poniższej tabeli oraz na Rysunek 3.

**Tabela 13. Wyniki w zakresie przeżycia wolnego od progresji RADIANT-4**

Populacja	Afinitor n=205	Placebo n=97	HR (95%CI)	Wartość p*
Mediana PFS (95%CI) [mies.]				
Niezależna ocena radiologiczna	11,01 (9,2, 13,3)	3,91 (3,6, 7,4)	0,48 (0,35, 0,67)	<0,0001
Ocena radiologiczna przeprowadzona przez badacza	13,96 (11,2, 17,7)	5,45 (3,7, 7,4)	0,39 (0,28, 0,54)	<0,0001

źródło: ChPL Afinitor; \* Jednostronna wartość p ze stratyf kowanego logarytmicznego testu rang



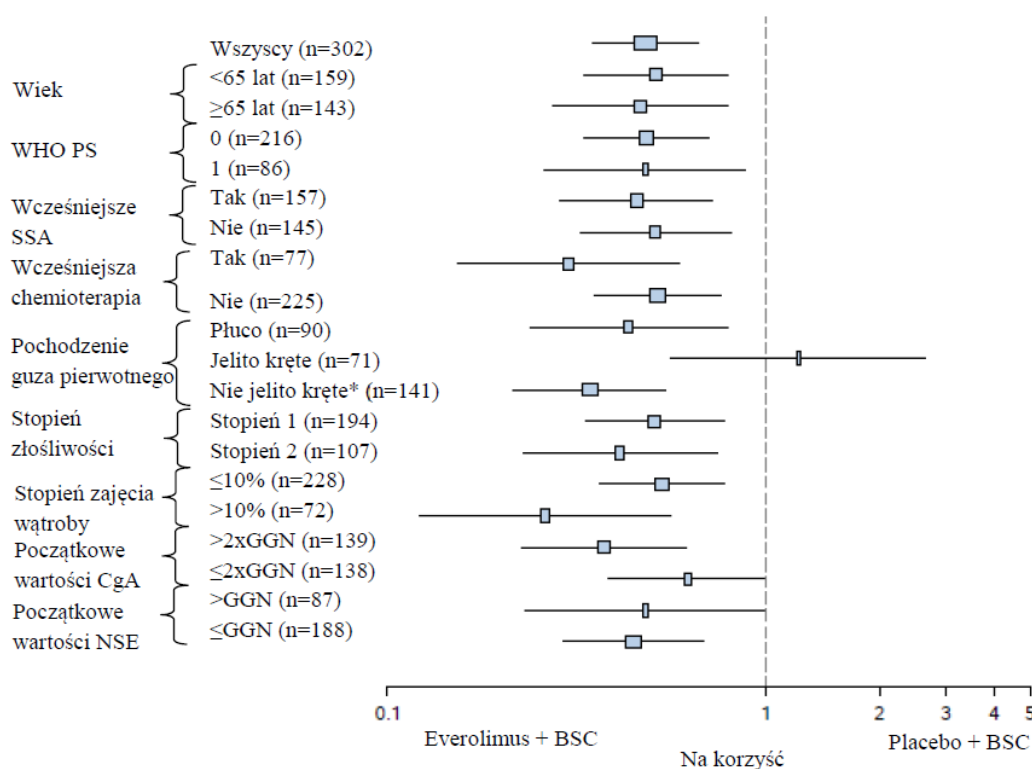
Liczba pacjentów nadal podlegających ryzyku

Czas (miesiące)	0	2	4	6	8	10	12	15	18	21	24	27	30
Everolimus	205	168	145	124	101	81	65	52	26	10	3	0	0
Placebo	97	65	39	30	24	21	17	15	11	6	5	1	0

**Rysunek 3. Krzywe Kaplana-Meiera dla PFS wg niezależnej oceny radiologicznej.**

Źródło: ChPL Afinitor

W analizach wspomagających obserwowano pozytywny wpływ leczenia we wszystkich podgrupach z wyjątkiem podgrupy pacjentów z guzem pierwotnym pochodzącym z jelita krętego (jelito kręte: HR=1,22 [95% CI: 0,56 do 2,65]; inne miejsca poza jelitem krętym: HR=0,34 [95% CI: 0,22 do 0,54]; Płuco: HR=0,43 [95% CI: 0,24 do 0,79]) (patrz Rysunek 4).



**Rysunek 4. Wyniki dotyczące PFS z uwzględnieniem predefiniowanych podgrup pacjentów wg niezależnej oceny radiologicznej.** Współczynnik ryzyka (95%CI) ze stratyfikowanego modelu Coxa. GGN – górna granica normy; CgA – chromogranina A; NSE – neuronospecyficzna enolaza; \* nie jelito kręte: żołądek, okrężnica, odbytnica, wyrostek robaczkowy, kątnica, dwunastnica, jelito czcze, nowotwór nieznanego pochodzenia lub pochodzący z innych części układu pokarmowego. Źródło: ChPL Afinitor

## 7. Bezpieczeństwo stosowania

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 everolimus 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.

**Tabela 14. Działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów stosujących everolimus + oktreotyd LAR na podstawie badania RADIANT-2 (Pavel ME 2017)**

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Everolimus plus oktreotyd LAR n=215		Placebo plus oktreotyd LAR n=211	
	Wszystkie	3 lub 4 stopnia	Wszystkie	3 lub 4 stopnia
zapalenie jamy ustnej	133 (62%)	14 (7%)	29 (14%)	0
wysypka	80 (37%)	2 (1%)	26 (12%)	0
zmęczenie	67 (31%)	14 (7%)	49 (23%)	6 (3%)
biegunka	59 (27%)	13 (6%)	33 (16%)	5 (2%)
nudności	42 (20%)	1 (0,5%)	34 (16%)	2 (1%)
infekcje	42 (20%)	11 (5%)	13 (6%)	1 (0,5%)
zaburzenia smaku	36 (17%)	1 (0,5%)	7 (3%)	0
anemia	33 (15%)	3 (1%)	10 (5%)	0
spadek masy ciała	32 (15%)	1 (0,5%)	7 (3%)	0
trombocytopenia	30 (14%)	10 (5%)	0	0
spadek apetytu	29 (13%)	0	13 (6%)	0
obrzęki obwodowe	28 (13%)	0	7 (3%)	0
hiperglikemia	26 (12%)	11 (5%)	4 (2%)	1 (0,5%)
duszność	26 (12%)	4 (2%)	3 (1%)	0
zdarzenia płucne	25 (12%)	5 (2%)	0	0
wymioty	23 (11%)	1 (0,5%)	11 (5%)	1 (0,5%)
świąt	23 (11%)	0	8 (4%)	0
astenia	22 (10%)	2 (1%)	14 (7%)	1 (0,5%)

W badaniu zaobserwowano 19, 11 i 22 zgony związane z leczeniem odpowiednio w grupie everolimus + oktreotyd LAR (faza double-blind), placebo + oktreotyd LAR i everolimus + oktreotyd LAR (faza open-label), w publikacji nie przedstawiono informacji czy różnica była istotna statystycznie. Według obliczeń własnych, ryzyko względne zgonu było wyższe w grupie EWE + oktreotyd LAR (faza open-label) w porównaniu do grupy stosującej placebo, RR=2,48 (95% CI: 1,24; 4,97), p=0,01. Natomiast w grupie EWE + oktreotyd LAR (faza double-blind) w porównaniu do grupy stosującej placebo, ryzyko zgonu było wyższe jednak wartość nie była istotna statystycznie, RR=1,7 (95% CI: 0,83; 3,48), p=0,15. Szczegółowe informacje odnośnie przyczyn zgonu przedstawiono w Tabeli 15.

**Tabela 15. Przyczyny zgonów raportowanych w badaniu RADIANT-2 (Pavel ME 2017)**

Przyczyny zgonów	Everolimus plus oktreotyd LAR (faza double-blind) n=215	Placebo plus oktreotyd LAR (faza double-blind) n=211	Everolimus plus oktreotyd LAR (faza open-label) n=170
zgony związane z leczeniem	19 (9)	11 (5)	22 (13)
- z powodu choroby nowotworowej lub progresji choroby	7 (3)	8 (4)	13 (8)
- z powodu innej przyczyny	12 (6)	3 (1)	9 (5)
-- zatorowość płucna	2 (1)	0	0
-- nagła śmierć	2 (1)	0	2 (1)

-- zatrzymanie akcji serca	1 (<1)	0	1 (1)
-- zastoinowa niewydolność serca	1 (<1)	0	0
-- niewydolność krążeniowo-oddechowa	1 (<1)	0	0
-- niewydolność oddechowa	1 (<1)	0	1 (1)
-- zapalenie płuc	1 (<1)	0	1 (1)
-- sepsa płucna	1 (<1)	0	0
-- niedrożność jelita cienkiego	1 (<1)	0	0
-- nieprawidłowa czynność wątroby	1 (<1)	0	0
-- arytmia	0	1 (<1)	0
-- zatrzymanie krążeniowo-oddechowe	0	1 (<1)	0
-- niewydolność wątroby	0	1 (<1)	0
-- perforacja jelitowa	0	0	1 (1)
-- krwotok z przewodu pokarmowego	0	0	1 (1)
-- niewydolność nerek	0	0	1 (1)
-- sepsa	0	0	1 (1)

## 7.1. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Afinitor na podstawie jego Charakterystyki Produktu Leczniczego.

### Hormonalnie czynne rakowiaki

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 (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.**

### Czynniki prognostyczne w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc

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 neuroendokryne wywodzące się z jelita krętego.**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

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.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi  $\geq 1/10$ ) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): 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.

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. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0 i 4.03.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych w łącznej populacji ocenianej pod względem bezpieczeństwa. 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 ( $< 1/10\ 000$ ). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

**Tabela 16. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie ChPL**

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia <sup>a</sup>	-	-	-
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia	Pancytopenia	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	Nadwrażliwość	-
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hypercholesterolemia	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia	-	-
Zaburzenia psychiczne	-	Bezsenność	-	-
Zaburzenia układu nerwowego	Zaburzenia smaku, ból głowy	-	Brak smaku	-
Zaburzenia oka	-	Obrzęk powiek	Zapalenie spojówek	-
Zaburzenia serca	-	-	Zastoinowa niewydolność serca	-
Zaburzenia naczyniowe	-	Krwotok <sup>b</sup> , nadciśnienie	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich	-
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Zapalenie płuc <sup>c</sup> , krwawienie z nosa, kaszel	Duszność	Krwioplucie, zatorowość płucna	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie jamy ustnej <sup>d</sup> , biegunka, mdłości	Wymioty, suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połknięcia	-	-
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	-	-
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, świąd	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół rękostopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne	-	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	-	Ból stawów	-	-
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek	-
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	-	Nieregularne miesiączkowanie <sup>e</sup>	Brak miesiączki <sup>e</sup>	-

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy	Gorączka	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego, utrudnione gojenie się ran	-
Badania diagnostyczne	Zmniejszenie masy ciała	-	-	-

<sup>a</sup> W tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji "zakażenia i zarażenia pasożytnicze", w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, pólpasiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) i zapalenie wątroby typu B] oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego; <sup>b</sup> W tym inne krwawienia z różnych miejsc niewymienione osobno; <sup>c</sup> W tym (często) zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych; <sup>d</sup> W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka; <sup>e</sup> Częstość w oparciu o liczbę kobiet w wieku od 10 do 55 lat w danych zbiorczych

### Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, 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.

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórny braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta.

W badaniach klinicznych i spontanicznych doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłaszano występowanie obrzęku naczynioruchowego, wraz z jednoczesnym stosowaniem inhibitorów ACE i bez.

### Osoby w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 37% pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor było w wieku  $\geq 65$  lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (20% vs. 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (w tym choroba śródmiąższowa płuc), zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.



## 8. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Zgodnie ze zleceniem MZ, ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu Afinitor (ewerolimus) w ramach ratunkowego dostępu do terapii lekowych dotyczy wskazania: nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego (ICD-10: C17.2). Z dodatkowych informacji na temat stanu pacjenta, przekazanych wraz ze zleceniem MZ wynika, że u chorego występuje zespół rakowiaka, czyli hormonalnie czynna postać nowotworu neuroendokrynnnego. Natomiast według zapisów ChPL Afinitor, lek wskazany jest do stosowania u pacjentów z hormonalnie nieczynnym nowotworem neuroendokrynnnym przewodu pokarmowego i płuc. W związku z powyższym wskazanie w wniosku wykracza poza zapisy rejestracyjne dla produktu leczniczego Afinitor.

Dodatkowo, w ChPL Afinitor zawarto adnotację dotyczącą oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku w rakowiakach oraz nieczynnych nowotworach neuroendokrynnnych jelita krętego:

### Hormonalnie czynne rakowiaki

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 (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.**

### Czynniki prognostyczne w nowotworach neuroendokrynnnych układu pokarmowego lub płuc

U pacjentów z hormonalnie nieczynnymi nowotworami neuroendokrynnnymi 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<sup>1</sup>.**

Biorąc pod uwagę powyższe informacje, określenie relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego z zespołem rakowiaka, nie było możliwe.

<sup>1</sup> ChPL Afinitor <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 02.07.2018)

## 9. Konkurencyjność cenowa

W pierwszej linii leczenia hormonalnie czynnych nowotworów neuroendokrynnych jelita krętego (zespół rakowiaka), powszechnie przyjętą praktyką kliniczną jest stosowanie długodziałających analogów somatostatyny (SSA): oktreotydu i lanreotydu, które są obecnie refundowane w analizowanym wskazaniu.

Obok ewerolimusu polskie wytyczne (PSGN 2017, PTOK 2013) wymieniają sunitynib, jednak nie jest on zarejestrowany w analizowanym wskazaniu, a według NICE 2017 rekomendowany tylko w NET trzustki (zgodnie z rejestracją EMA), w związku z czym nie stanowi alternatywy dla wnioskowanej technologii.

W praktyce klinicznej leczenia nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego wytyczne wymieniają również finansowane we wnioskowanym wskazaniu schematy chemioterapii oparte na cisplatynie, etopozycie, 5-fluorouracylu, daksorubicynie, kapecytabinie i oksaliplatynie. W wytycznych podkreślono, że chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków nowotworów neuroendokrynnych jelita cienkiego ale może być rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie celem łagodzenia objawów choroby.

Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla ewerolimusu.

Z kolei według opinii prof. Jarzab ewerolimus może stanowić opcję leczenia po wyczerpaniu dostępnych terapii: „Gdy ulegną wyczerpaniu dostępne opcje terapeutyczne włączenie preparatu everolimus może stanowić kolejny skuteczny krok w terapii, wydłużający czas życia chorych i poprawiający jego komfort”.

W dwóch odnalezionych wytycznych (NCCN 2015 i Riechelmann 2017) wskazuje się ponadto na zastosowanie interferonu alfa-2b, który jest zarejestrowany we wskazaniu: Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”, które jest zbliżone do informacji na temat diagnozy przekazanej we wniosku MZ. Produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2b to IntronA. Jest on finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, jednak nie w ww. wskazaniu. Dlatego też potencjalnie może on stanowić technologię alternatywną dla ewerolimusu. Mając na uwadze powyższe, zdecydowano się zestawzić koszty tej technologii do kosztów terapii wnioskowanej.

**Tabela 17. Zestawienie kosztów terapii ewerolimusem i interferonem alfa-2b**

Dane kosztowe [PLN]	Afinitor (ewerolimus)	IntronA (interferon-2b)
Cena leku netto/ limit finansowania	██████████ PLN	287,71 PLN / 317,21 PLN
Koszt netto/brutto 1 miesięcznej terapii*	██████████ PLN	1 042,795 PLN/mies. 1 149,7 PLN/mies.^
Koszt netto/brutto 3 miesięcznej terapii*	██████████ PLN	3 128,4 PLN / 3 449,1 PLN^
Roczny koszt netto/brutto**	██████████ PLN	12 513,54 PLN / 13 796, 4 PLN

\* We wniosku MZ założono stosowanie 1 opakowania w miesiącu.

\*\* Mediana czasu leczenia w badaniu RADIANT-2 wynosi 37 tyg.

^ Obliczono na podstawie dawkowania ChPL IntronA dla wskazania: rakowiak oraz informacji z Obowieszczenia MZ z dnia 29.06.2018

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

Dane przedstawiane przez eksperta klinicznego (Prof. dr hab. n. med. Barbara Jarząb) odnoszą się do ogólnej populacji pacjentów z neuroendokrynnym nowotworem jelita krętego i uniemożliwiają przeprowadzenie oszacowania liczebności subpopulacji pacjentów z zespołem rakowiaka.

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej, odstąpiono od oszacowania wydatków płatnika publicznego związanych z refundacją produktu Afinitor we wnioskowanym wskazaniu.

Preparat 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 podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) ICD -10 Q85.1”

a także 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.) wynosi odpowiednio 14 962,20 PLN i 16 967,14 PLN, natomiast cena realna wynosi 11136 PLN (na podstawie komunikatu DGL z dnia 25.06.2018). W ramach RDTL koszt netto tego samego opakowania wynosi ██████████ PLN.

Wnioskowana technologia nie jest obecnie finansowana w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych jelita krętego.

Listę refundowanych preparatów zawierających substancję czynną ewerolimus zgodną z Obwieszczeniem MZ z dn. 29.06.2018<sup>2</sup> przedstawiono w załączniku nr 3.

**Tabela 18. Dane kosztowe dla technologii ocenianej**

Dane kosztowe [PLN]	Afinitor (ewerolimus)
Cena leku netto	██████████ PLN
Koszt 3 miesięcznej terapii*	██████████ PLN
Roczny koszt**	██████████ PLN

\* We wniosku MZ założono stosowanie 1 opakowania w miesiącu.

\*\* Mediana czasu leczenia w badaniu RADIANT-2 wynosi 37 tyg.

<sup>2</sup> Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2018 r.

## 11. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej leczenia nowotworu neuroendokrynnego jelita krętego:

- strony towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie;
- NICE (ang. *National Institute for Health and Care Excellence*);
- NHMRC (ang. *National Health and Medical Research Council*);
- KCE (ang. *Belgian Health Care Knowledge Centre*);
- NGC (ang. *National Guideline Clearinghouse*);
- SIGN (ang. *The Scottish Intercollegiate Guidelines Network*);
- NZGG (ang. *New Zealand Guidelines Group*);
- AHRQ (ang. *Agency for Health Research and Quality*);
- *Guidelines International Network*
- *Prescrire International*;
- Trip DataBase;
- bazy informacji naukowej Medline via PubMed i the Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 3 lipca 2018 r. Do przeglądu włączono tylko publikacje w języku angielskim i polskim. W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych i w/w stron internetowych, odnaleziono 7 dokumentów opublikowanych przez zagraniczne organizacje, opisujące aktualne standardy postępowania w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (ang. neuroendocrine neoplasms, NEN). Odnalezione wytyczne to rekomendacje: europejskie (ENETS 2016), brytyjskie (NICE 2017), amerykańskie (NANETS 2017, NCCN 2015), brazylijskie (Riechelmann 2017) oraz polskie (PSGN 2017, PTOK 2013).

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 – zespolach rakowiaka (PSGN 2017, Riechelmann 2017, NCCN 2015, ENETS 2016, PTOK 2013). W 6 z 7 odnalezionych wytycznych jednym z leków stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych 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. Poniżej przedstawiono wnioski z dwóch publikacji, które były podstawą rekomendacji NCCN 2015 i Riechelmann 2017:

- „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” (Moertel 1989 → NCCN 2015);
- „Ogólnie rzecz ujmując, dane z randomizowanych badań nie dowiodły, że interferon jest skuteczny w leczeniu przeciwnowotworowym w NET” (Riechelmann 2017 – review → Riechelmann 2017).

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).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej w leczeniu nowotworów neuroendokrynych

Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
<p>PSGN 2017</p> <p>Poska</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego</u></b></p> <p>Leczeniem z wyboru nowotworów neuroendokrynych (ang. <i>neuroendocrine neoplasms</i>, NEN) w lokalizacji jelitowej jest odcinkowa lub wieloodcinkowa resekcja z limfadenektomią jako postępowanie radykalne lub operacja paliatywna, cytoredukcyjna, zmniejszająca masę guza o około 90%.</p> <p><b><u>Leczenie chirurgiczne</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Leczeniem chirurgicznym w guzach jelita cienkiego, jest doszczętne usunięcie guza w granicach zdrowych tkanek wraz z węzłami chłonnyymi (poziom dowodów 3).</li> <li>▪ W leczeniu paliatywnym należy rozważyć postępowanie cytoredukcyjne (poziom dowodów 3).</li> <li>▪ W guzach o średnicy ponad 2 cm oraz w guzach bardziej zaawansowanych powinno się leczyć za pomocą prawostronnej hem kolektomii (poziom dowodów 3)</li> </ul> <p><b><u>Leczenie farmakologiczne objawowe</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Długodziałające analogi somatostatyny (ang. <i>long-acting somatostatin analogues</i>, SSA) stanowią leczenie z wyboru, w przypadku hormonalnie czynnych guzów jelita cienkiego (zespołu rakowiaka i przelomu rakowiaka) (poziom dowodów 1). Długodziałające analogi somatostatyny: oktreotydy i lanreotydy są „złotym standardem” leczenia zespołu rakowiaka.</li> </ul> <p><b><u>Leczenie systemowe w NEN jelita cienkiego w okresie uogólnienia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ W przypadku NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne) należy zastosować długodziałające SSA (działanie antyproliferacyjne) (poziom dowodów 1). U chorych z wysokorozóżnicowanym guzem jelita cienkiego w okresie uogólnienia, długodziałające analogi somatostatyny: oktreotydy i lanreotydy są lekami I rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej.</li> <li>▪ U chorych z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia, z progresją w trakcie leczenia SSA, z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych należy rozważyć: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ w pierwszej kolejności leczenie radioizotopowe (poziom dowodów 1),</li> <li>✓ następnie terapie celowane stosując <b>ewerolimus</b> (poziom dowodów 1).</li> </ul> </li> <li>▪ U chorych z NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia z progresją w trakcie leczenia SSA, z niską ekspresją receptorów somatostatynowych wskazana jest terapia celowana (brak poziomu dowodów).</li> </ul> <p><b><u>Chemioterapia</u></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Po wyczerpaniu powyższych dostępnych terapii w wybranych przypadkach można rozważyć chemioterapię (poziom dowodów 4).</li> </ul> <p><b>Terapie celowane — ewerolimus</b></p> <p><b>Terapia ewerolimusem jest skuteczna u chorych z nieczynnymi hormonalnie wysokorozóżnicowanymi NET przewodu pokarmowego, w tym NET jelita cienkiego, w okresie uogólnienia. Terapię ewerolimusem można rozważyć u chorych z uogólnionym NET jelita cienkiego w okresie progresji po nieskutecznym leczeniu SSA i nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (w tym PRRT). Obecnie w Polsce terapia ewerolimusem w tym wskazaniu nie jest refundowana.</b></p> <p><b>Leczenie objawowe w zespole rakowiaka</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Długodziałające analogi somatostatyny: oktreotydy LAR (10–30 mg <i>i.m.</i> co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotydy Autogel (60–120 mg <i>s.c.</i> co 4–6 tygodni, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana) są złotym standardem leczenia zespołu rakowiaka. Przed rozpoczęciem terapii SSA wykonanie radioizotopowego obrazowania receptorów somatostatynowych nie jest konieczne.</li> <li>▪ W przypadku braku zadowalającej kontroli objawów przy rutynowym leczeniu długodziałającymi analogami somatostatyny należy rozważyć: skrócenie okresu pomiędzy podaniami, zwiększenie dawki SSA i/lub zastosowanie dodatkowo krótkodziałającego SSA (oktreotydy, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.).</li> <li>▪ W przypadku oporności na SSA u części chorych można stwierdzić korzystny efekt nowych SSA — pasyreotydu. Trwają badania kliniczne nad zastosowaniem nowego leku hamującego biosyntezę serotoniny — telotristatu (LX1032) — u chorych z zespołem rakowiaka.</li> <li>▪ W leczeniu objawowym chorych z zespołem rakowiaka stosuje się również loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach.</li> <li>▪ Chorzy z rakowiakową chorobą serca wymagają stałej opieki w referencyjnych ośrodkach kardiologicznych i kardiochirurgicznych.</li> </ul>

**Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego**

Głównym celem leczenia GEP NEN jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych — również kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów

**Leczenie chirurgiczne**

Leczeniem z wyboru GEP NET jest postępowanie chirurgiczne, którego zakres zależy od stanu ogólnego pacjenta oraz lokalizacji, stopnia zaawansowania i specyfiki (biologii) nowotworu (\*poziom dowodów 4). Średnica guza jest jednym z głównych parametrów w procesie podejmowania decyzji o leczeniu nieczynnych hormonalnie GEP NET (G1, G2). Małe zmiany mogą być leczone zachowawczo lub obserwowane, natomiast większe nowotwory powinny być leczone chirurgicznie z usunięciem węzłów chłonnych. Czynne hormonalnie guzy powinny być resektowane niezależnie od rozmiaru zmiany.

**Leczenie endoskopowe**

W wybranych sytuacjach klinicznych (wysokozróżnicowany guz żołądka, dwunastnicy i odbytnicy w stopniu G1 i T1 w klasyfikacji TNM) metody endoskopowe, jak na przykład endoskopowa resekcja błony śluzowej (EMR, endoscopic mucosal resection) i dyssekcja podśluzówkowa (ESD, endoscopic submucosal dissection), mogą stanowić korzystną alternatywę dla leczenia chirurgicznego. Ultrasonografia endoskopowa (EUS, endoscopic ultrasonography) pozwala na dokładną ocenę ściany przewodu pokarmowego i jej poszczególnych warstw wraz z otaczającymi strukturami i właściwie kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.

**Leczenie systemowe****Analogi somatostatyny****A. Leczenie objawowe hormonalnie czynnych GEP NET**

SSA są złotym standardem leczenia guzów hormonalnie czynnych; leki te redukują sekrecję hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby i znacząco poprawiają jakość życia.

W leczeniu przewlekłym stosuje się oktreotyd LAR (10–30 mg *i.m.* co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd Autogel (60–120 mg *s.c.* co 4–6 tygodni, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana). Skuteczność leczenia monitoruje się głównie na podstawie objawów klinicznych.

Leczenie długodziałającymi SSA jest leczeniem z wyboru w przypadku objawów: **zespołu rakowiaka**, *glukagonoma*, *VIPoma* (leczenie objawowe w tych zespołach zostało przedstawione w zaleceniach dotyczących NEN trzustki i jelita cienkiego).

SSA nie są leczeniem I rzutu w *insulinoma* (w kontrolowaniu hipoglikemii stosuje się początkowo diazoksyd) i *gastrinoma* (w leczeniu choroby wrzodowej stosuje się PPI w dużych dawkach). W przypadku złośliwych postaci *insulinoma* i *gastrinoma* zastosowanie SSA jako leku II rzutu może się okazać skuteczne w łagodzeniu objawów choroby.

Krótkodziałające SSA (okreotyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.) stosuje się w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych GEP NET (m.in. przełomu rakowiaka), w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia długodziałającymi analogami w celu oceny tolerancji leku.

**B. Stabilizacja choroby nowotworowej u chorych z GEP NEN**

W leczeniu antyproliferacyjnym stosuje się oktreotyd LAR (30 mg *i.m.* co 4 tygodnie), albo lanreotyd Autogel (120 mg *s.c.* co 4 tygodnie).

Opierając się na wynikach tych badań, eksperci ENETS stwierdzili w swoich ostatnich rekomendacjach z 2016 roku, że SSA można stosować w chorobie stabilnej lub progresywnej lub u chorych z NEN o nieustalonym jeszcze przebiegu. Preparaty SSA są zalecane jako terapia pierwszej linii w NET ze środkowej części przejelita i trzustki. Oktreotyd zaleca się do kontroli NET G1 środkowej części przejelita przy małym zajęciu wątroby, a lanreotyd zaleca się w G1 i G2 (Ki-67 maks. do 10%) w kontroli NET środkowej części przejelita i trzustki bez względu na stopień zajęcia wątroby (\*poziom dowodów 1)

**Interferon α**

Interferon alfa (INF-α) stosuje się w przypadku podobnych wskazań jak SSA. Ze względu na większą liczbę działań niepożądanych stanowi lek drugiego rzutu w kontroli objawów klinicznych w guzach hormonalnie czynnych. Dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych ze stosowaniem INF-α w GEP NET z uwagi na brak dostępności tego leku.

**Chemioterapia uzupełniająca**

W NET jelita cienkiego chemioterapia nie jest zalecana w większości przypadków (\*poziom dowodów 3), w tej sytuacji, a także w nowotworach innych części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie celem łagodzenia objawów choroby.

**Leczenie celowane**

Leki celowane, **ewerolimus** lub sunitynib, mogą być rozważane jako opcje terapeutyczne I lub II rzutu po chemioterapii bądź po terapii SSA, zarówno „zimnymi”, jak i „gorącymi” — PRRT w miejscowo zaawansowanych nieoperacyjnych lub przerzutowych wysokozróżnicowanych (G1 i G2) NET układu pokarmowego. Zgodnie z wypracowanym konsensusem terapie celowane nie powinny być jednak szeroko stosowane w leczeniu I rzutu ze względu na potencjalne ryzyko powikłań i brak rzetelnych wyników badań. Brak jest również dowodów pozwalających ustalić dokładną kolejność stosowania różnych opcji terapeutycznych NEN.

Stosowanie terapii celowanych w skojarzeniu z SSA w leczeniu hormonalnie czynnych NET jest praktyką standardową. **Ewerolimus** wykazał skuteczność w leczeniu hormonalnie czynnych guzów trzustki o typie *insulinoma* w zakresie kontroli objawów w postaci hipoglikemii, jak również w kontroli objawów zespołu rakowiaka (RADIANT-2).

	<p>Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NET jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie insulinoma (*poziom dowodów 3)</p> <p>Leczenie celowane <b>ewerolimusem</b> w nieczynnych hormonalnie NEN przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NEN jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) — może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w II i III rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT) (*poziom dowodów 1b).</p> <p>Leczenie radioizotopowe PPRT można rozważyć jako leczenie I rzutu u pacjentów z rozsiałym lub nieoperacyjnym NET, w szczególności wywodzącymi się ze środkowego odcinka jelita z wysoką ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, w zależności od stopnia zaawansowania choroby.</p> <p>Radioterapia Do indywidualnego rozważenia zastosowanie radioterapii jako leczenia paliatywnego lub uzupełniającego [teleradioterapia, w tym radioterapia stereotaktyczna pozaczaszkowa (SABR, stereotactic ablative body radiotherapy lub SBRT, stereotactic body radiotherapy)]: w przypadku zmian przerzutowych do kości i do mózgu; jako alternatywa leczenia chirurgicznego w nieoperacyjnych guzach przewodu pokarmowego (trzustka, wątroba, żołądek); jako radioterapia uzupełniająca po resekcjach R1 w przypadku guzów przewodu pokarmowego.</p> <p><i><u>Poziomy dowodów (według OCEBM): Poziom 1: Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków; Poziom 2: Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem; Poziom 3: Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe; Poziom 4: Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi.</u></i></p>
<p><b>NICE 2017</b></p> <p>Brytyjskie</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące zastosowania leków: everolimus i sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynych, u osób z progresją choroby</u></b></p> <p>W leczeniu nowotworów neuroendokrynych (ang. <i>neuroendocrine tumours</i>, NET) nieczynnych lub dających przerzuty, pochodzenia żołądkowo-jelitowego lub płuc, jako opcję terapeutyczną wytyczne zalecają stosowanie <b>everolimus</b> u pacjentów z postępującą chorobą,</p> <p><i><u>Poziom dowodów, stopień rekomendacji: nie podano</u></i></p>
<p><b>NANETS 2017</b></p> <p>USA</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynych jelita cienkiego (ang. <i>small bowel neuroendocrine, SBNET</i>)</u></b></p> <p><u>Leczenie przedoperacyjne</u></p> <p>Wytyczne wymieniają, możliwość podania pacjentom oktreotydu przed operacją .</p> <p><u>Resekcja otwarta vs laparoskopowa</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Wytyczne zalecają resekcję guza poprzez przeprowadzenie otwartej operacji brzusznej, której celem jest staranne wycucie całego jelita cienkiego i odpowiednia resekcja węzłów chłonnych.</li> <li>▪ Techniki laparoskopowe są niewystarczające do dokładnej oceny jelita cienkiego pod kątem drobnych guzów, ale mogą być stosowane alternatywnie w celu przeprowadzenia resekcji jelita i limfadenektomii.</li> </ul> <p><u>Profilaktyczna cholecystektomia</u></p> <p>Jeśli istnieje duże prawdopodobieństwo, że pacjent będzie wymagał długotrwałej terapii analogami somatostatyny, należy wykonać cholecystektomię w czasie operacji.</p> <p><u>Leczenie</u></p> <p>Wytyczne wskazują, że pacjenci SBNET z przerzutami, mogą być leczeni: oktreotydem, lanreotydem, <b>ewerolimusem*</b> oraz terapią radioelektronową.</p> <p>*Wytyczne powołują się na badanie RADIANT-4 obejmujące chorych z nieczynną postacią nowotworu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i płuc.</p> <p><i><u>Poziom dowodów, stopień rekomendacji: nie podano</u></i></p>
<p><b>Riechelmann 2017</b></p> <p>Brazylijskie</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynych</u></b></p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ całkowita resekcja guza pierwotnego u pacjentów</li> <li>▪ resekcja węzłów chłonnych kręzki (ang. <i>mesenteric lymph nodes</i>) u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (poziom VB)</li> </ul> <p><u>Leczenie lokoregionalne</u></p>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ embolizacja dla śródmiąższowych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego G1, dodanie chemioterapii w przypadkach nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego G2 (poziom VB)</li> </ul> <p><u>Leczenie farmakologiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Analogi somatostatyny są lekami I rzutu stosowanymi u chorych z wysokozróżnicowanymi, nieoperacyjnymi, zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego i trzustki (ang. <i>well differentiated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor</i>, WD GEP-NET), (poziom IB)</li> <li>▪ Należy rozważyć leczenie oktreotydem i lanreotydem, w leczeniu WD GEP NET (poziom VB).</li> <li>▪ Interferon-α może być stosowany w przypadku odporności na analogi (poziom IC).</li> <li>▪ <b>Ewerolimus</b> w monoterapii zaleca się w przypadku nieczynnych wydzielniczo i postępujących guzów WD NET przewodu pokarmowego lub płucnego (poziom IA).</li> <li>▪ <b>Ewerolimus</b> może być stosowany jako leczenie pierwszego lub drugiego rzutu po terapii analogami somatostatyny (poziom IIB).</li> <li>▪ <b>Ewerolimus</b> w skojarzeniu z analogami somatostatyny jest zalecany u pacjentów z czynnymi wydzielniczo guzami (poziom IIA), u których nastąpiła progresja po monoterapii analogami somatostatyny.</li> <li>▪ <b>Ewerolimus</b> w monoterapii u pacjentów z czynnymi wydzielniczo guzami (poziom IVC).</li> <li>▪ Nie zaleca się stosowania sunitynibu u pacjentów z NET przewodu pokarmowego (poziom IID).</li> </ul> <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Chemioterapia ma ograniczoną rolę u pacjentów z przerzutami WD NET</li> </ul> <p><u>Zalecenia dotyczące leczenia zespołu rakowiaka</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zaleca się stosowanie analogów somatostatyny (poziom IA)</li> <li>▪ Należy rozważyć stosowanie oktreotydu i lanreotydu</li> <li>▪ <b>Ewerolimus</b> (poziom IVC) i <b>ewerolimus</b> w skojarzeniu z analogami somatostatyny (poziom IIC)</li> <li>▪ Interferon-α w skojarzeniu z analogami somatostatyny (poziom IIIC)</li> <li>▪ Izotopy radioaktywne (poziom IVB)</li> <li>▪ Terapie lokoregionalne (poziom IIIB)</li> </ul> <p><i>Poziomy dowodów: Poziom I: co najmniej jedno badanie RCT wysokiej jakości lub metaanaliza RCT ; Poziom II: badania RCT niskiej jakości lub metaanaliza badań o wysokim ryzyku błędu; Poziom III: prospektywne badania kohortowe; Poziom IV retrospektywne badania lub badania kontrolne; Poziom V: Opisy przypadków i opinia ekspertów. Stopnie rekomendacji: klasa A: Mocne dowody skuteczności ze znaczącymi korzyściami klinicznymi (zalecane); klasa B: Umiarkowane dowody skuteczności z ograniczoną lub umiarkowaną korzyścią kliniczną (zwykle zalecane); klasa C: niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przeważające nad ryzykiem / wadami (zdarzeniami niepożądanymi, kosztami itp.), (opcjonalnie); klasa D: Dowody świadczące o nieskuteczności lub ryzyku mogą przewyższać korzyści (generalnie nie zalecane); Mocne dowody nieskuteczności lub ryzyku przewyższają korzyści (niezalecane).</i></p>
<p><b>NCCN 2015</b></p> <p>USA</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych</u></b></p> <p><u>Zalecenia w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego: jelita czczego i krętego</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ w chorobie lokoregionalnej: resekcja jelita z limfadenektomią, należy rozważyć cholecystektomię</li> <li>▪ w leczeniu lokoregionalnym, w przypadkach nieresekcyjnych i/lub z przerzutami odległymi: <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ całkowita resekcja</li> <li>✓ oktreotyd lub lanreotyd i do rozważenia terapia wątrobowa (embolizacja tętnic, chemoembolizacja, radioembolizacja) (kategoria 2B); należy rozważyć cytoredukcję lub ablację (kategoria 2B); należy rozważyć stosowanie <b>ewerolimus</b> (10 mg / d) (kategoria 3); Należy rozważyć chemioterapię cytotoksyczną (kategoria 3), jeżeli nie są możliwe inne opcje.</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Zalecenia w nowotworach neuroendokrynnych nieoperacyjnych i/lub dających przerzuty przewodu pokarmowego, płuc i grasicy (rakowiaki):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ analogi somastatyny: oktreotyd, lanreotyd (2A)</li> <li>▪ można rozważyć następujące leczenie systemowe: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ chemioterapia cytotoksyczna (3)</li> <li>○ <b>ewerolimus</b> (3)</li> <li>○ interferon alfa-2b (3)</li> </ul> </li> </ul>



	<p><i>Kategorie dowodów: Kategoria 1: w oparciu o dowody wysokiej jakości; kategoria 2A: w oparciu o dowody niższej jakości (jednolity konsensus NCCN); kategoria 2B: w oparciu o dowody niższej jakości (istnieje konsensus NCCN); kategoria 3: w oparciu o dowody niskiej jakości</i></p>
<p><b>ENETS 2016</b></p> <p>Europa</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące nowotworów neuroendokrynnych jelita czczego i krętego (ang. <i>neuroendocrine neoplasms of the small intestine: the ileum and jejunum, SI-NENs</i>)</u></b></p> <p>Wytyczne wskazują, że radykalne leczenie chirurgiczne jest w I/II oraz III stopniu zaawansowania nowotworu, paliatywna resekcja w stopniu IV choroby.</p> <p>Operację pierwotną należy wykonać jako odcinkową resekcję z limfadenektomią. Można rozważyć laparoskopię. U pacjentów zespołem rakowiaka można zastosować leczenie SSA. Obecnie dostępne dowody naukowe są niewystarczające do zalecenia terapii adjuwantowej po resekcji. W przypadku przerzutów, wytyczne wskazują operację paliatywnego usunięcia przerzutów.</p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p><b>PTOK 2013</b></p> <p>Polskie</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</u></b></p> <p><b><u>Zalecenia dotyczące nowotworów jelita cienkiego</u></b></p> <p><u>Leczenie operacyjne</u></p> <p>Jedyną metodą leczenia radykalnego jest leczenie operacyjne: endoskopowe w przypadku polipów lub raka w polipie bądź chirurgiczne wycięcie jelita na drodze laparotomii albo laparoskopowo. Możliwe jest wykonanie resekcji, które powinno obejmować zmieniony odcinek jelita wraz z guzem i marginesami zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym. W przypadkach nieresekcyjnych zwykle wykonuje się zespolenie omijające. Rokowanie zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza.</p> <p><u>Leczenie przerzutowego raka jelita cienkiego</u></p> <p>W leczeniu przerzutowego raka jelita cienkiego, zastosowanie skojarzenia FU, mitomycyny i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwi uzyskać około 20% odpowiedzi objektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do FU analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny.</p> <p><u>Leczenie uzupełniające raka jelita cienkiego</u></p> <p>W leczeniu uzupełniającym raka jelita cienkiego, u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej i niemających przeciwwskazań do CTH, można rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego zawierającego fluoropirymidynę.</p> <p><u>Radioterapia</u></p> <p>Nie wykazano korzyści ze stosowania uzupełniającej radioterapii lub chemoradioterapii u chorych na raka jelita cienkiego. W niektórych ośrodkach uzupełniającą radioterapię stosuje się u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (naciekanie trzustki, niski stopień różnicowania raka, przerzuty do węzłów chłonnych, naciekanie raka w marginesach resekcji), ponieważ może zmniejszyć ryzyko nawrotu miejscowego nowotworu, ale jej wpływ na czas przeżycia jest niepewny</p> <p><b><u>Zalecenia dotyczące nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego</u></b></p> <p>Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>Radykalne leczenie chirurgiczne NEN jelita cienkiego (niezależnie od wielkości) obejmuje odcinkową lub wieloodcinkową resekcję jelita wraz z okolicznymi węzłami chłonnymi. Zespół rakowiaka — analogi somatostatyny. Rozsiew choroby nowotworowej — terapia izotopowa/bioterapia (CTH nieskuteczna)</p> <p><u>Leczenie analogami somatostatyny</u></p> <p>Wskazania do leczenia analogami SST obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓ opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie;</li> <li>✓ eliminowanie ryzyka wystąpienia przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi;</li> <li>✓ leczenie chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych).</li> </ul> <p><u>Leczenie radioizotopowe</u></p> <p>W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne metajodobenzylguanidyny.</p>

	<p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Uzupełniająca chemioterapia w przypadku NEN o zróżnicowaniu wysokim lub średnim obecnie nie znajduje uzasadnienia.</p> <p><u>Leczenie celowane</u></p> <p>W leczeniu systemowym NEN dostępne są dwa leki celowane: inhibitor kinazy serynowo-treoninowej mTOR, <b>everolimus</b> oraz antyangiogeny inbitor kinaz tyrozynowych sunitynib.</p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji: nie podano.</i></p>
--	--

Tabela 20. Opinia eksperta – interwencje obecnie stosowane w Polsce

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Barbary Jarzab (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej)
<b>Interwencje stosowane obecnie</b>	<p>„Leczenie operacyjne ogniska pierwotnego, oraz choroby przerzutowej – z intencją radykalną lub dla cytoredukcji</p> <p>Długo działające analogi somatostatyny</p> <p>Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny</p> <p>Embolizacja przerzutów – głównie w przypadku choroby zlokalizowanej w wątrobie</p> <p>Chemioterapia w przypadku progresywnej choroby o niskim stopniu zróżnicowania</p> <p>W wybranych przypadkach radioterapia”</p>
<b>Interwencje najtańsze</b>	„Radykalne leczenie operacyjne”
<b>Interwencje najskuteczniejsze</b>	„Radykalne leczenie operacyjne o ile zaawansowanie choroby na to pozwala. Jest jedynym postępowaniem pozwalającym na wyleczenie chorego. Wszystkie pozostałe opcje terapeutyczne są opcjami paliatywnymi, stosowanymi z intencją poprawy komfortu chorego, wydłużenia czasu do progresji lub/i wydłużenia czasu przeżycia”
<b>Interwencje rekomendowane</b>	<p>„Leczenie operacyjne</p> <p>W przypadku choroby nieoperacyjnej: długo działające analogi somatostatyny, znakowane izotopowo analogi somatostatyny.</p> <p>W przypadku wyczerpania powyższych opcji terapeutycznych everolimus stanowi kolejną skuteczną metodę terapii”</p>

### Wybór technologii alternatywnej

Wskazane przez większość wytycznych oraz eksperta technologie zalecane w leczeniu NET jelita krętego, tj. leczenie operacyjne, analogi somatostatyny, chemioterapia oraz radioterapia, są technologiami aktualnie refundowanymi. Zgodnie z ustawową definicją, ratunkowy dostęp do technologii lekowych jest zasadny jeśli: „zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych”. W związku z powyższym, wymienione opcje terapeutyczne nie stanowią technologii alternatywnej dla everolimusu. Rekomendacje, jako opcję wymieniają także sunitynib, jednakże nie jest on zarejestrowany w analizowanym wskazaniu (rejestracja obejmuje nowotwory neuroendokrynne trzustki), w związku z czym także nie stanowi alternatywy dla everolimusu.

Z kolei według opinii prof. Jarzab everolimus może stanowić opcję leczenia po wyczerpaniu dostępnych terapii: „Gdy ulegną wyczerpaniu dostępne opcje terapeutyczne włączenie preparatu everolimus może stanowić kolejny skuteczny krok w terapii, wydłużający czas życia chorych i poprawiający jego komfort”.

W dwóch odnalezionych wytycznych (NCCN 2015 i Riechelmann 2017) wskazuje się ponadto na zastosowanie interferonu alfa-2b, który jest zarejestrowany we wskazaniu: Leczenie rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”, co jest zbliżone do informacji na temat diagnozy przekazanej we wniosku MZ. Produkt leczniczy zawierający interferon alfa-2b to IntronA. Jest on finansowany ze środków publicznych w ramach katalogu C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii, jednak nie w ww. wskazaniu. Mając na uwadze powyższe, może on stanowić technologię alternatywną dla everolimusu. Poniżej przedstawiono informacje na temat skuteczności interferonu alfa na podstawie danych EMA.

Ocena korzyści / ryzyka na podstawie SCIENTIFIC DISCUSSION 11/08/2006<sup>3</sup>

Na podstawie przeglądu danych CPMP (Committee for Proprietary Medicinal Products zostało w 2004 r. zastąpione przez The Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności (częściowo już ocenionych w procedurze harmonizacji na mocy art. 11 dyrektywy Rady 75/319 / EWG), CPMP uznało 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.

Na tej podstawie CPMP podczas spotkania w dniu 21 października 1999 r. zalecił przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu leczniczego IntronA dla wyżej wymienionego wskazania.

---

<sup>3</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Scientific\\_Discussion/human/000281/WC500034675.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000281/WC500034675.pdf)

## 12. Opinie ekspertów

Przedstawiane w niniejszym rozdziale opinie ekspertów są przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Wystąpiono z prośbą o opinię do 4 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano opinię od prof. dr hab. n. med. Barbary Jarząb (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej).

**Tabela 21. Opinie ekspertów**

Ekspert	Prof. dr hab. n. med. Barbary Jarząb (Kierownik Zakładu Medycyny Nuklearnej i Endokrynologii Onkologicznej)
Rokowanie	<p>„W przypadku nieoperacyjnego/rozlanego nowotworu neuroendokrynnego jelita krętego rokowanie jest złe i nieuchronnie prowadzi do zgonu chorego. Objawy czynności hormonalnej guza mogą istotnie skrócić czas przeżycia chorych.”</p> <p>Gdy ulegną wyczerpaniu dostępne opcje terapeutyczne włączenie preparatu everolimus może stanowić kolejny skuteczny krok w terapii, wydłużający czas życia chorych i poprawiający jego komfort.”</p>
Najbardziej dotkliwe konsekwencje choroby	<p>„Cierpienia psychiczne</p> <p>Czynność hormonalna guza będąca przyczyną dodatkowych dolegliwości, nie wynikających bezpośrednio z choroby nowotworowej a pogarszająca rokowanie, między innymi: wyniszczenie w przebiegu biegunek, serce rakowiakowe, skurcz oskrzeli, bóle kostne i miopatie, przełom rakowiakowy i inne</p> <p>Objawy wynikające z postępu choroby nowotworowej (zaburzenia drożności przewodu pokarmowego, jego niedokrwienie, dolegliwości bólowe, niewydolności narządowe)”</p>

## 13. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- RADIANT-2** Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E et al, Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet*. 2011 Dec 10;378(9808):2005-2012.
- Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study, *Ann Oncol*. 2017 Jul 1;28(7):1569-1575.
- RADIANT-4** Yao JC, Fazio N, Singh S et al, Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study, *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-977.

### Rekomendacje kliniczne

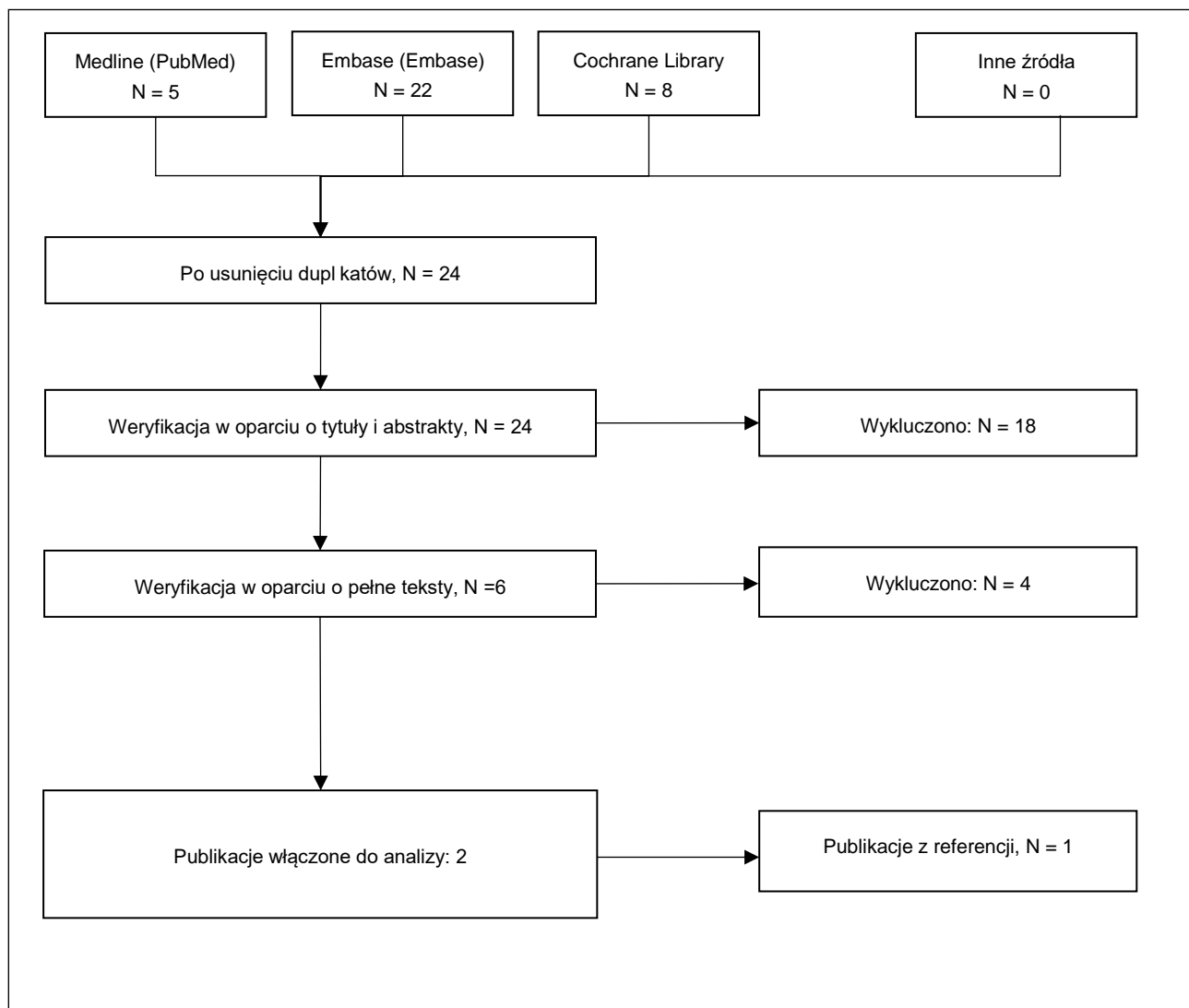
- ENETS 2016** Niederle et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum, *Neuroendocrinology* 2016;103:125–138
- NANETS 2017** Howe et al. The Surgical Management of Small Bowel Neuroendocrine Tumors: Consensus Guidelines of the North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), *Pancreas*. 2017 July ; 46(6): 715–731.
- NCCN 2015** Neuroendocrine Tumors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2015
- NICE 2017** Everolimus and sunitinib for treating unresectable or metastatic neuroendocrine tumours in people with progressive disease (TA449), Technology appraisal guidance  
Published: 28 June 2017
- PSGN 2017** Bednarczuk T., Bolanowski M., Zemczak A. i wsp. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego — zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych), *Endokrynol Pol* 2017; 68 (2): 223–236.
- PTOK 2013** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.: Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Nowotwory układu pokarmowego
- Riechelmann 2017** Riechelmann R., Guidelines for the management of neuroendocrine tumours by the Brazilian gastrointestinal tumour group, *ecancer* 2017, 11:716

### Pozostałe publikacje

- ChPL Afinitor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor <http://www.ema.europa.eu/ema/> (dostęp 02.07.2018)
- Moertel CG 1989** Moertel CG, Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. *J Clin Oncol*. 1989 Jul;7(7):865-8. (dostępny abstrakt)
- Riechelmann 2017 - review** Riechelmann R. et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options, *Ther Adv Med Oncol*. 2017 Feb; 9(2): 127–137.
- Szczeklik 2017** Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna.

## 14. Załączniki

### 1. Diagram selekcji badań



### 2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2018)

#2	Search "Everolimus"[Mesh]	3858
#15	Search everolimus[Title/Abstract]	5405
#16	Search Afinitor[Title/Abstract]	53
#17	Search (("Everolimus"[Mesh]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR Afinitor[Title/Abstract]	6127
#7	Search ileum[Title/Abstract]	32153
#18	Search neuroendocrine[Title/Abstract]	45222
#19	Search tumour*[Title/Abstract]	248854
#20	Search ((ileum[Title/Abstract]) AND neuroendocrine[Title/Abstract]) AND tumour*[Title/Abstract]	42
#21	Search (((("Everolimus"[Mesh]) OR everolimus[Title/Abstract]) OR Afinitor[Title/Abstract])) AND (((ileum[Title/Abstract]) AND neuroendocrine[Title/Abstract]) AND tumour*[Title/Abstract])	5

**Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2018)**

#1	exp everolimus/	23235
#2	everolimus.ab,kw,ti.	12886
#3	Afinitor.ab,kw,ti.	114
#4	1 or 2 or 3	24497
#5	neuroendocrine.ab,kw,ti.	64826
#6	tumour.ab,kw,ti.	264012
#7	tumor.ab,kw,ti.	1390985
#8	6 or 7	1637734
#9	ileum.ab,kw,ti.	40552
#10	5 and 8 and 9	368
#11	4 and 10	22

**Tabela 24. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: 20.06.2018)**

#1	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1093
#2	"everolimus":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3022
#3	"Afinitor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	20
#4	#1 or #2 or #3	3022
#5	"neuroendocrine tumour":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	725
#6	"neuroendocrine tumor":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	725
#7	#5 or #6	725
#8	"ileum":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	817
#9	#7 and #8	9
#10	#4 and #9	8

## 3. Tabela 25. Lista refundowanych preparatów zawierających substancję czynną ewerolimus zgodną z Obwieszczeniem MZ z dn. 29.06.2018

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym</b>											
Everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	848,89	891,33	926,11	926,11	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Everolimusum	Certican tabletki, tabl., 0,25 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	407,46	427,83	451,47	451,47	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
Everolimusum	Certican tabletki, tabl., 0,75 mg	60 szt. (6 blist. po 10 szt.)	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	1273,61	1337,29	1382,50	1382,50	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,20
<b>B. Leki dostępne w ramach programu lekowego</b>											
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 szt.	1086.0, Ewerolimus	16159,18	16967,14	-	16967,14	<1>B.10.; <2>B.53.	-	bezpłatny	0
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 szt.	1086.0, Ewerolimus	12088,44	12692,86	-	12692,86	<1>B.10.; <2>B.53.	-	bezpłatny	0
Everolimusum	Votubia, tabl., 10 mg	30 tabl.	1086.1, Ewerolimus - 2	16159,18	16967,14	-	16967,14	B.89.	-	bezpłatny	0
Everolimusum	Votubia, tabl., 2,5 mg	30 tabl.	1086.1, Ewerolimus - 2	6429,78	6751,27	-	4241,79	B.89.	-	bezpłatny	0



---

Everolimusum	Votubia, tabl., 5 mg	30 tabl.	1086.1, Ewerolimus - 2	12088,44	12692,86	-	8483,57	B.89.	-	bezpłatny	0
--------------	----------------------------	----------	---------------------------	----------	----------	---	---------	-------	---	-----------	---

