



Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Opinia Rady Przejrzystości

nr 128/2020 z dnia 1 czerwca 2020 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ewerolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu: rak neuroendokrynnny jelita cienkiego (ICD-10: C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki

Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Ewerolimus Stada (ewerolimus) tabletki á 10mg, we wskazaniu: rak neuroendokrynnny jelita cienkiego (ICD-10: C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki.

Uzasadnienie

Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Nowotwory neuroendokrynnne przewodu pokarmowego wywodzą się z komórek układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Częstość występowania złośliwych nowotworów neuroendokrynnnych przewodu pokarmowego szacuje się na 0,29 na 100 000 osób rocznie. Nowotwory te stanowią 70% wszystkich guzów neuroendokrynnnych oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Występują z równą częstością u obu płci, ze szczytem zachorowań w 6 i 7 dekadzie życia. Aktywne hormonalnie nowotwory często są wielogniskowe a w 15% przypadków są skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi. Wniosek dotyczy osoby z nowotworem neuroendokrynnnym jelita cienkiego, u której dotychczas zastosowano trzykrotne leczenie operacyjne, analogi somatostatyny oraz czterokrotnie Lu177-DOTATATE. Ponadto w scyntygrafii wykonanej 12.2019 stwierdzono liczne przerzuty do wątroby, tkanek miękkich oraz kości aktualnie u pacjenta stwierdza się objawy zespołu rakowiaka.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Efektywność i bezpieczeństwo ewerolimusu podawanego z oktreotydem w leczeniu nowotworów neuroendokrynnnych oceniano w badaniu RADIANT 2 u 429 pacjentów z nowotworem w zaawansowanym stadium oraz objawami rakowiaka.



Terapia wiązała się z wydłużeniem mediany przeżycia wolnego od progresji (PFS) w grupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z placebo (16,4 vs 11,3 miesiąca; 95% HR – 0,77; 95%CI 0,59-1,0, $p=0.026$ – założony poziom istotności statystycznej $p<0.025$). W związku ze stwierdzeniem pewnego niezrównoważenia między grupami pod względem czynników o dużym znaczeniu rokowniczym na korzyść grupy kontrolnej, wyniki badania przeliczono i przedstawiono podczas sympozjum ASCO w 2012 roku. Powtórna analiza wykazała, że stosowanie ewerolimusu związane jest ze znaczącym wydłużeniem PFS w porównaniu do placebo (HR 0,62, 95%CI 0,51-0,87, $p=0,003$). Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pod względem przeżycia całkowitego pomiędzy grupami ((HR 1,17, 95% CI 0,92-1,49), jednakże należy zauważyć, że pacjenci zrandomizowani do grupy otrzymującej placebo mogli przejść do grupy aktywnie leczonej.

Dodatkowe dane kliniczne pochodzą z badania RADIANT-4, w którym oceniano efektywność i bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, nieaktywnymi hormonalnie. Wykazano, że terapia ewerolimusem w porównaniu z placebo jest związana z istotną poprawą w zakresie PFS, (11 vs 3.9 miesiąca; HR 0.48, 95% CI 0.35-0.67). U 81% pacjentów otrzymujących ewerolimus osiągnięto stabilizację choroby.

Według wytycznych klinicznych PTOK 2013, NCCN2019 i ESMO 2020 ewerolimus stanowi opcję terapeutyczną u pacjentów z neuroendokrynnymi nowotworami przewodu pokarmowego. Zdaniem eksperta klinicznego zastosowanie ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu jest zasadne.

Bezpieczeństwo stosowania

Zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w badaniu RADIANT 2, związane z przyjmowanym lekiem i prowadzące do przerwania terapii wystąpiły u 40 pacjentów (19%) w ramieniu otrzymującym ewerolimus i 7 chorych (3%) w grupie otrzymującej placebo. Najczęściej występującym działaniem niepożądanym (3-4 stopnia) w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus było zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje i hiperglikemia, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo plus oktreotyd LAR było: zmęczenie, biegunka i nudności.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Ewerolimus jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych, hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc. Biorąc pod uwagę fakt aktywności hormonalnej nowotworu u pacjenta, którego dotyczy rozpatrywany wniosek, proponowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym. Biorąc pod uwagę dostępne dane kliniczne oraz ocenę

eksperta klinicznego można uznać, że korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem terapii.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi

██████████

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

Według oszacowań eksperta klinicznego zastosowanie terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu mogłoby dotyczyć około 2 pacjentów. W związku z tym wydatki związane z leczeniem dwóch osób wyniosłyby około ██████████ rocznie.

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

Za możliwą alternatywną opcję terapeutyczną uznano interferon alfa-2b, która nie jest finansowana w ocenianym wskazaniu. Zgodnie z ChPL IntronA jest wskazany m.in. w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”. Dostępne dane kliniczne wskazują na słabą do umiarkowanej skuteczność IFN α we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne są także wstępne dane kliniczne, pochodzące z badań II fazy wskazujące możliwość zastosowania w opisywanym przypadku leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Podsumowanie

Podsumowując, ograniczone dane kliniczne wskazują na zasadność zastosowania ewerolimusu u pacjenta z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym.

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), opracowania nr: OT.422.49.2020 „Everolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu rak neuroendokrynnny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki”, data ukończenia: 25.05.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców STADA Poland sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem STADA 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 r., 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 2018 r., poz. 419).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: STADA Poland sp. z o.o.