



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Everolimus Stada (ewerolimus)
we wskazaniu

**rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9)
z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki**

Opracowanie w sprawie zasadności
finansowania ze środków publicznych w ramach
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

nr OT.422.49.2020

Data ukończenia: 25.05.2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

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 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

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

Spis treści

Wykaz skrótów	3
1. Podsumowanie	5
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	8
2.3. Oceniana technologia.....	9
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	10
3.1 Przegląd Agencji.....	10
3.1.1 Opis metodyki przeglądu.....	10
3.1.2 Opis badań włączonych do przeglądu	10
3.1.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu.....	11
3.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu	12
3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu	12
3.2.1 Skuteczność	12
3.2.2. Bezpieczeństwo	14
3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	15
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania	19
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....	20
6. Konkurencyjność cenowa	25
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....	26
8. Piśmiennictwo	27
6. Załączniki.....	28

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.05.2020 znak PLD.4530.1140.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 7.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10mg we wskazaniu nowotwór neuroendokrynny jelita krętego (ICD-10 C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Pismem z dnia z dnia 11 maja 2020 r. o znakach OT.22.49.2020.KD.2 poproszono o zmianę zlecenia, ze względu na rozbieżne informacje dotyczące ocenianego produktu i wskazania. W odpowiedzi z dnia 13 maja 2020 (nr PLD.4530.1140.2020.2.AK) wyjaśniono, że nazwa handlowa produktu leczniczego będącego przedmiotem zlecenia to Everolimus Stada. Wskazaniem podlegającym ocenie jest rak neuroendokrynny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki. Pozostałe informacje zawarte w tabeli załączonej do zlecenia PLD.4530.1140.2020.AK pozostają bez zmian.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, pacjent, dla którego złożono wniosek, przeszedł następujące leczenie:

- operacyjne – 3x (odcinkowa resekcja jelita cienkiego oraz wycięcia guzka wątroby, resekcja ziarniniaka wątroby i okolicznych w. chłonnych, usunięcie meta do okolicy pachwinowej),
- zimne analogi somatostatyny (Somatulina Autogel),
- 4x Lu-DOTATATE;

Dodatkowo w zleceniu podano, że:

- w scyntygrafii całego ciała z 12.2019 – meta do wątroby, tkanek miękkich oraz licznych kości,
- u pacjenta występują objawy zespołu rakowiaka.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe – GEP-NEN, ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynny 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.

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, ang. 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 neuroendokrynne 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 (ang. midgut). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego skutkiem następstw omawianej choroby może być: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W ramach wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane badanie kliniczne RADIANT-2, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu w porównaniu do placebo (oba skojarzone z oktreotydem) u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka.

Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) w ocenie niezależnej komisji u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka, wynosiła w grupie EWE 16,4 mies. zaś w grupie PLC 11,3 miesięcy. Różnice były NS. Mediana PFS w lokalnej ocenie badaczy wyniosła odpowiednio dla EWE 12 oraz dla PLC 8,6 miesięcy. Wynik był istotny statystycznie.

mediana przeżycia była dłuższa w grupie PLC niż w grupie EWE i wynosiła odpowiednio 35,22 oraz 29,21 miesięcy. Wynik był NS.

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

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

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym dla produktu Everolimus Stada, Należy jednak podkreślić, że oceniany produkt leczniczy stanowi lek generyczny produktu Afinitor.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Afinitor została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

W ocenie eksperta klinicznego korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem terapii

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna

Mając na uwadze informacje zawarte w zleceniu dotyczące wcześniejszego leczenia oraz rekomendowane w wytycznych terapię, za możliwą alternatywną opcję terapeutyczną uznano interferon alfa-2b, która obecnie nie jest finansowana w ocenianym wskazaniu.

Zgodnie z ChPL IntronA jest w skazany m.in. w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”.

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 skuteczność (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 nieznany.

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.

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi [REDAKTOWANO] Koszt ten jest [REDAKTOWANO] od kosztu oszacowanego na podstawie obwieszczenia MZ.

Spośród wszystkich refundowanych produktów leczniczych zawierających ewerolimus, koszt 1 mg substancji czynnej jest najniższy w przypadku produktu Everolimus Stada.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku (peg)interferonu alfa-2b. Nie odnaleziono informacji o cenie produktów zawierających (peg)interferon alfa-2b, tj. IntronA i PegIntron.

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

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego choroba dotyczyć może pojedynczych pacjentów, w związku z czym koszty ponoszone przez płatnika odpowiadają przedstawionym powyżej oszacowaniom.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 07.05.2020 znak PLD.4530.1140.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 7.05.2020), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10mg we wskazaniu nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD-10 C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Pismem z dnia 11 maja 2020 r. o znakach OT.22.49.2020.KD.2 poproszono o zmianę zlecenia, ze względu na rozbieżne informacje dotyczące ocenianego produktu i wskazania. W odpowiedzi z dnia 13 maja 2020 (nr PLD.4530.1140.2020.2.AK) wyjaśniono, że nazwa handlowa produktu leczniczego będącego przedmiotem zlecenia to Everolimus Stada. Wskazaniem podlegającym ocenie jest rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki. Pozostałe informacje zawarte w tabeli załączonej do zlecenia PLD.4530.1140.2020.AK pozostają bez zmian.

Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, pacjent, dla którego złożono wnioski, przeszedł następujące leczenie:

- operacyjne – 3x (odcinkowa resekcja jelita cienkiego oraz wycięcia guzka wątroby, resekcja ziarniniaka wątroby i okolicznych w. chłonnych, usunięcie meta do okolicy pachwinowej),
- zimne analogi somatostatyny (Somatulina Autogel),
- 4x Lu-DOTATATE;

Dodatkowo w zleceniu podano, że:

- w scyntygrafii całego ciała z 12.2019 – meta do wątroby, tkanek miękkich, oraz licznych kości,
- u pacjenta występują objawy zespołu rakowiaka.

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Afinitor, zawierający substancję czynną ewerolimus., 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.

Ponadto w roku 2018 w Agencji zrealizowano zlecenie MZ dot. przygotowania opinii Prezesa Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor, (ewerolimus), tabletki á 10mg we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny jelita krętego (ICD-10: C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie wnioskowanej terapii w ramach RDTL.

2.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nowotwory neuroendokryny przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe – GEP-NEN, ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokryny 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 hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. [PTOK 2013]

Epidemiologia

Guzy żółdkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, ang. 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 neuroendokrynne 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 (ang. midgut). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23-38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi. [PSGN 2017]

Rokowanie

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczko-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. 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]

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanawczych przez Agencję. 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 1. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Agnieszka Walczyk Konsultant Wojewódzka w dziedzinie endokrynologii
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	-
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X
Uzasadnienie	Chory nieleczony z progresją guza neuroendokrynego z przerzutami odległymi jest zagrożony przedwczesnym zgonem. Uogólniona choroba z przerzutami do wątroby skutkuje często przewlekłą biegunką uniemożliwiając pracę i stanowi cierpienie dla chorego oraz obniża jego jakość życia. Natomiast nawet w zaawansowanym guzie neuroendokrynnym, w chorobie z przerzutami odległymi, chorzy dość długo są zdolni do samodzielnej egzystencji i przemieszczania się.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Ewerolumus Stada]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Everolimus Stada (ewerolimus)
Wnioskowane wskazanie	<p>Rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD10: C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki.</p> <p>Zgodnie z dodatkowymi informacjami ze zlecenia, pacjent, dla którego złożono wniosek, przeszedł następujące leczenie:</p> <p>operacyjne – 3x (odcinkowa resekcja jelita cienkiego oraz wycięcia guzka wątroby, resekcja ziarniniaka wątroby i okolicznych w. chłonnych, usunięcie meta do okolicy pachwinowej),</p> <p>zimne analogi somatostatyny (Somatulina Autogel),</p> <p>4x Lu-DOTATATE;</p> <p>Dodatkowo w zleceniu podano, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> - w scyntygrafii całego ciała z 12.2019 – meta do wątroby, tkanek miękkich, oraz licznych kości, - u pacjenta występują objawy zespołu rakowiaka.
Wskazania zarejestrowane	<p>Produkt leczniczy Everolimus Stada jest wskazany:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji receptorów HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji choroby po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy • w leczeniu nieoperacyjnych lub rozsianych nowotworów neuroendokryny trzustki o wysokim lub pośrednim stopniu zróżnicowania, u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym • w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii antyVEGF (czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego).
Wnioskowane dawkowanie	10 mg raz na dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

Wskazanie, którego dotyczy wniosek obejmuje pacjentów z rakiem neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki i stanowi wskazanie pozarejestrowane dla produktu leczniczego Ewerolumus Stada.

Należy jednak zaznaczyć, że oceniany produkt stanowi lek generyczny dla leku Afinitor, którego wskazania rejestracyjne obejmują wskazanie wnioskowane.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1 Przegląd Agencji

3.1.1 Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ewerolimusu w leczeniu raka neuroendokrynnego przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 13.05.2020. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 3. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z neuroendokrynnym rakiem jelita cienkiego stosujący wcześniej zimne analogi somatostatyny i 4x Lu-DOTATATE	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ewerolimus	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	Nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	Nie ograniczono	-
Rodzaj badania (S)	Nie ograniczono	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w pełnym tekście, publikacje w języku angielskim lub polskim 	<ul style="list-style-type: none"> publikacje w postaci abstraktu, publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

3.1.2 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 neuroendokrynnym 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 neuroendokrynnym 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”).

3.1.3 Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Tabela 4. Skrócowa charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																																																																																																												
<p>RADIANT-2 (Pavel 2011, Pavel 2017) [NCT00412061] <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 – everolimus 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"> - wiek ≥ 18 r.ż.; - zaawansowany guz neuroendokryny o niskim lub umiarkowanym stopniu złośliwości (lokalnie zaawansowany nieoperacyjny lub odległe przerzuty); - progresja choroby rozpoznana w badaniu radiologicznym w ciągu ostatnich 12 mies.; - obecność w wywiadzie objawów sekrecyjnych (biegunka lub zaczerwienienie) przypisywane zespołowi rakowiaka; - klasyfikacja WHO ≤ 2; - odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek i wątroby oraz właściwe kontrolowanie stężenia lipidów. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - nowotwór neuroendokryny słabo zróżnicowany lub o wysokim potencjale złośliwości <p><u>Liczba pacjentów:</u> Grupa EWE+Oktreotyd LAR – 216 Grupa PLC+Oktreotyd LAR – 213</p> <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> okrężnica</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^a</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> <tr> <td>Wcześniejsza terapia SSA:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> - oktreotyd</td> <td>173 (80%)</td> <td>166 (78%)</td> </tr> <tr> <td>Inne leczenie:</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td> Chemioterapia</td> <td>99 (46%)</td> <td>82 (38%)</td> </tr> <tr> <td> Immunoterapia</td> <td>75 (35%)</td> <td>55 (26%)</td> </tr> <tr> <td> Terapia celowana</td> <td>27 (13%)</td> <td>20 (9%)</td> </tr> <tr> <td> Inna</td> <td>15 (7%)</td> <td>16 (8%)</td> </tr> <tr> <td> Inna</td> <td>21 (10%)</td> <td>28 (13%)</td> </tr> </tbody> </table> <p>^abiegunka, zaczerwienienie lub łącznie</p>	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%)	okrężnica	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 ^a	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%)	166 (78%)	Inne leczenie:			Chemioterapia	99 (46%)	82 (38%)	Immunoterapia	75 (35%)	55 (26%)	Terapia celowana	27 (13%)	20 (9%)	Inna	15 (7%)	16 (8%)	Inna	21 (10%)	28 (13%)	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> - przeżycie wolne od progresji PFS*</p> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u> - przeżycie całkowite OS; - profil bezpieczeństwa</p>
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%)																																																																																																													
okrężnica	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 ^a	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%)	166 (78%)																																																																																																													
Inne leczenie:																																																																																																															
Chemioterapia	99 (46%)	82 (38%)																																																																																																													
Immunoterapia	75 (35%)	55 (26%)																																																																																																													
Terapia celowana	27 (13%)	20 (9%)																																																																																																													
Inna	15 (7%)	16 (8%)																																																																																																													
Inna	21 (10%)	28 (13%)																																																																																																													

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

3.1.4 Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

Ograniczenia jakości badań:

- Brak randomizowanych badań, w których populacja w pełni odpowiadałaby analizowanemu problemowi, tj. nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki.
- Włączone do analizy badanie nie obejmuje wcześniejszego leczenia z wykorzystaniem PRRT z wykorzystaniem 177 Lu-DOTATATE.
- W RADIANT-2 nie wyodrębniano wyników na poszczególne subpopulacje, zaś umiejscowienie nowotworu w badaniu obejmowało również inne lokalizacje poza jelitem cienkim, m.in. trzustkę, wątrobę, płuco (49%).
- W badaniu ewerolimus stosowano w skojarzeniu z oktreotydem, we wniosku nie wskazano, natomiast, czy podanie leku będzie obejmowało monoterapię, czy również leczenie skojarzone.

3.2 Wyniki badań włączonych do przeglądu

3.2.1 Skuteczność

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 5. 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]		
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie niezależnej oceny centralnej					
RADIANT-2 (Pavel ME 2011)	28 mc	16,4	11,3	0,77;(0,59-1,00), 0,026*	NIE*
Czas przeżycia wolny od progresji choroby – na podstawie lokalnej oceny badaczy					
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 6. Przeżycie całkowite na podstawie badania RADIANT-2

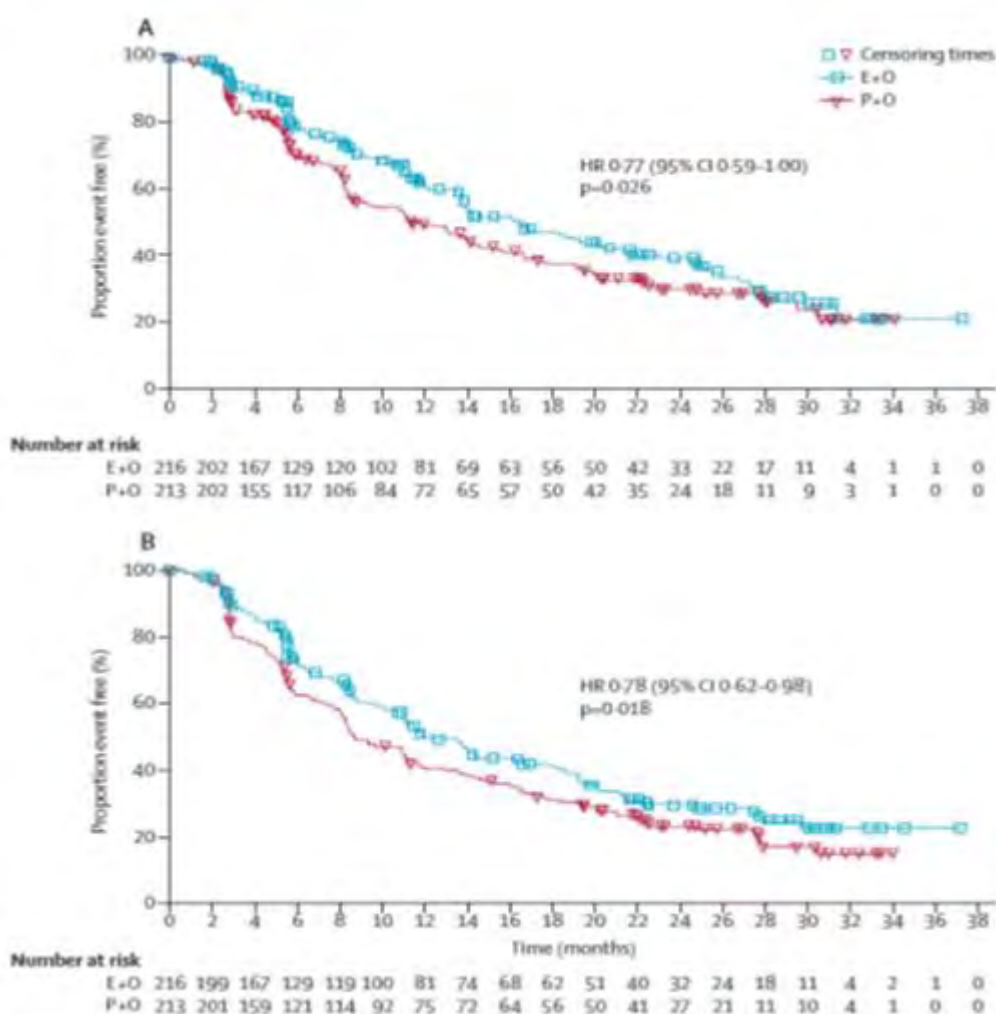
Badanie (publikacja)	Okres obserwacji, mediana	EWE + Oktreotyd LAR	PLC + Oktreotyd LAR	HR;(95%CI), p	IS
		Mediana [mc]	Mediana [mc]		
RADIANT-2 (Pavel ME 2017)	Bd.	29,21	35,22	1,17;(0,92-1,49)	NIE

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 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**.

Tabela 7. 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.

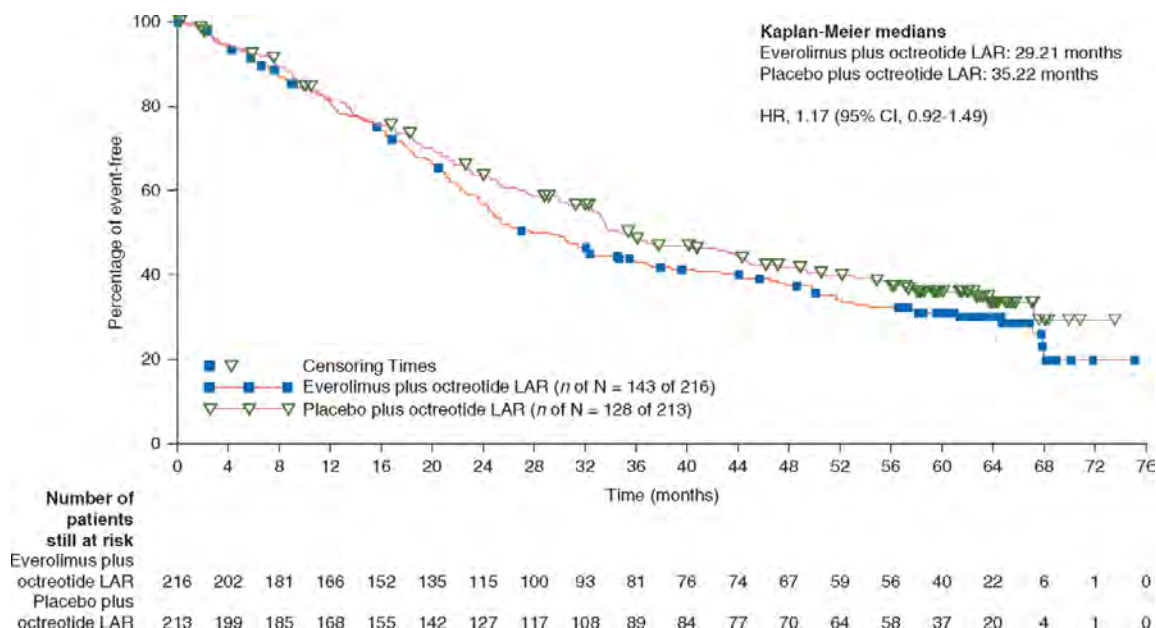


Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS

wykres A - na podstawie niezależnej oceny centralnej

wykres B - na podstawie lokalnej oceny badaczy

E+O = ewerolimus + oktreotyd LAR; P+O= placebo + oktreotyd LAR



Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla OS

E+O = everolimus + oktreatyd LAR; P+O= placebo + oktreatyd LAR.

3.2.2. Bezpieczeństwo

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 oktreatyd LAR było: zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje i hiperglikemia, natomiast w grupie pacjentów otrzymujących placebo plus oktreatyd LAR było: zmęczenie, biegunka i nudności.

Tabela 8. Działania niepożądane występujące u co najmniej 10% pacjentów stosujących everolimus + oktreatyd LAR na podstawie badania RADIANT-2 (Pavel ME 2017)

Zdarzenia niepożądane, n (%)	Everolimus plus oktreatyd LAR n=215		Placebo plus oktreatyd 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 + oktreatyd LAR (faza double-blind), placebo + oktreatyd LAR i everolimus + oktreatyd 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 + oktreatyd 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 + oktreatyd 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 9.

Tabela 9. 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)

3.3 Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach dodatkowych informacji dotyczących efektywności klinicznej ewerolimusu poniżej skrótowo przedstawiono wyniki badania Radiant-4, które zostało wskazane przez eksperta klinicznego oraz znajduje się w ChPL Afinitor. Należy jednak podkreślić, że badanie to nie odpowiada w pełni ocenianej populacji, gdyż uczestniczyli w nim pacjenci z nieczynną hormonalnie postacią nowotworu bez zespołu rakowiaka.

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). Różnica była IS.

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]).

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (dr n. med. Agnieszka Walczyk):

Lek everolimus został zarejestrowany do leczenia zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych NET G1/G2 nieczynnych hormonalnie i wywodzących się z innych niż trzustka części przewodu pokarmowego, na podstawie badania RADIANT-4, prospektywnego, kontrolowanego placebo, randomizowanego badania III fazy, w którym badano u ponad 300 chorych, gdzie 24% stanowili chorzy z nowotworem neuroendokrynnym jelita cienkiego. Obserwowano znaczące wydłużenie czasu do progresji choroby w grupie otrzymującej ewerolimus w porównaniu z placebo (11 miesięcy vs. 3,9 miesiąca), przy ponad dwukrotnej redukcji ryzyka progresji lub zgonu (HR 0,48; 95%CI 0,35–0,67; p < 0,00001). U większości chorych obserwowano stabilizację choroby (81% w grupie leczonych ewerolimusem w porównaniu z 64% w grupie placebo).

Źródło: Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J. i wsp.: Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynologia Polska. 2017; 68 str. 79-110. (pol. Zalecenia ogólne dotyczące postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego [rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych])

Zgodnie z w/w wytycznymi leczenie celowane ewerolimusem powinno być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w II lub III rzucie(nieskuteczne leczenie analogami somatostatyny lub progresja po terapii PRRT).

Informacje na podstawie ChPL

Zgodnie z ChPL Everolimus Stada do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
- Niedokrwistość
- Pogorszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia
- Zaburzenia smaku, ból głowy
- Zapalenie płuc (pneumonitis), krwawienie, z nosa, kaszel
- Zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości
- Wysypka, świąd
- Zmęczenie, osłabienie, obrzęki obwodowe
- Zmniejszenie masy ciała

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) były często zgłaszane u pacjentów przyjmujących ewerolimus (patrz punkt 4.8). Niektóre przypadki były ciężkie, a w rzadkich przypadkach odnotowano zgon. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy wykluczyć zakażenia oportunistyczne, takie jak pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) (patrz punkt „Zakażenia” poniżej). Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania.

W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych. U pacjentów, u których konieczne jest podanie kortykosteroidów w leczeniu nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć profilaktykę pneumocystozowego zapalenia płuc (PJP, PCP).

Zakażenia

Ewerolimus ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi (patrz punkt 4.8). U pacjentów przyjmujących ewerolimus występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza, kandydoza lub pneumocystozowe zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP) i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg 5 (np. wystąpienie posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada należy odpowiednio leczyć i całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas stosowania produktu leczniczego Everolimus Stada, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia; w przypadku rozpoznania zakażenia, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Everolimus Stada.

Jeżeli zostanie rozpoznane inwazyjne ogólnoustrojowe zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada i przeprowadzić u pacjenta odpowiednie leczenie przeciwgrzybicze.

U pacjentów otrzymujących ewerolimus zgłaszano przypadki pneumocystozowego zapalenia płuc wywołanego przez *Pneumocystis jirovecii* (carinii) (PJP, PCP), z których część zakończyła się zgonem pacjenta. Występowanie PJP/PCP może być związane z jednoczesnym stosowaniem kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych. Należy rozważyć profilaktykę PJP, PCP u pacjentów wymagających jednoczesnego stosowania kortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych.

Reakcje nadwrażliwości

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń).

Jednoczesne stosowanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE)

U pacjentów leczonych jednocześnie inhibitorem ACE (np. ramiprylem) może wystąpić zwiększone ryzyko obrzęku naczynioruchowego (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami układu oddechowego lub bez takich zaburzeń).

Zapalenie jamy ustnej

Zapalenie jamy ustnej, w tym owrzodzenia jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym u pacjentów leczonych ewerolimusem (patrz punkt 4.8). Zapalenie jamy ustnej występuje głównie w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia. Wyniki badania z jedną grupą terapeutyczną z udziałem pacjentek po menopauzie chorujących na raka piersi leczonych ewerolimusem w skojarzeniu z eksemestanem sugerowały, że stosowanie bezalkoholowego doustnego roztworu kortykosteroidu podawanego jako płyn do płukania jamy ustnej w pierwszych 8 tygodniach leczenia może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie zapalenia jamy ustnej. Postępowanie w zapaleniu jamy ustnej może zatem obejmować profilaktyczne i (lub) terapeutyczne stosowanie terapii miejscowych, takich jak bezalkoholowy doustny roztwór kortykosteroidu w postaci płynu do płukania jamy ustnej. Należy natomiast unikać stosowania produktów zawierających alkohol, nadtlenek wodoru, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Zaleca się monitorowanie w celu wykrycia zakażenia grzybiczego i jego leczenie, zwłaszcza u pacjentów otrzymujących leki na bazie steroidów. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego.

Przypadki niewydolności nerek

U pacjentów leczonych ewerolimusem obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Należy kontrolować czynność nerek szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne i monitorowanie parametrów laboratoryjnych

Czynność nerek

Zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej o nasileniu łagodnym, oraz białkomocz. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznika we krwi (BUN), stężenie białka w moczu lub stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy we krwi

Obserwowano przypadki hiperglikemii. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Częstsze kontrolowanie zaleca się w przypadku jednoczesnego podawania produktu leczniczego Everolimus Stada z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnego wyrównania glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada.

Stężenie lipidów we krwi

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Everolimus Stada obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicydemii). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i trójglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie.

Parametry hematologiczne

Zgłaszano zmniejszenie stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilów i płytek krwi. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Everolimus Stada oraz okresowo w trakcie leczenia oznaczać pełną morfologię krwi.

Hormonalnie czynne rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, ewerolimus w skojarzeniu z oktreotydem w postaci depot porównywano z placebo w skojarzeniu z oktreotydem w postaci depot. 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 oktreotydem w postaci depot. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leczenia ewerolimusem u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Everolimus Stada. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Everolimus Stada w oparciu o przewidywaną wartość AUC.

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu. Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na wydanie zaleceń co do dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Everolimus Stada i silnych inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Everolimus Stada w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Everolimus Stada jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cyzaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4.

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu leczniczego Everolimus Stada jest zalecane u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), wyłącznie w sytuacji, gdy potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące modyfikacji dawkowania w przypadku działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Everolimus Stada .

Laktoza

Produkt leczniczy Everolimus Stada zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, całkowitym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Powikłania w gojeniu ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym ewerolimusu. Należy zatem zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Everolimus Stada w okresie okołoperacyjnym.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 15.05.2020 nie odnaleziono komunikatów dot. Bezpieczeństwa ewerolimusu.

4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Jak wskazano w rozdziale 2.3 niniejszego opracowania, wnioskowane wskazanie jest wskazaniem pozarejestacyjnym dla produktu Everolimus Stada, Należy jednak podkreślić, że oceniany produkt leczniczy stanowi lek generyczny produktu Afinitor.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Afinitor została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. Committee for Medicinal Products for Human Use) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

Ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania określona przez eksperta klinicznego:

Korzyści zdrowotne – głównie zmniejszenie ryzyka zgonu lub progresji choroby u chorych z tą chorobą, zgodnie z wynikami badania RADIANT-4.

Ryzyko terapii – leczenie ewerolimusem niesie ze sobą ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, ale najczęstsze działania niepożądane nie występowały w stopniu toksyczności większym niż I lub II wg CTCAE – u 64% chorych były to zmiany śluzówkowe, 49% wysypka, 34% biegunka, 31% zespół zmęczenia i 23% – infekcje. Rzadko występowały działania niepożądane w stopniu toksyczności III i IV – anemia (6%), hiperglikemia (5%).

Źródło: Kos-Kudła B, Blicharz-Dorniak J, Strzelczyk J. i wsp.: Diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynologia Polska. 2017; 68 str. 79-110

W mojej ocenie, na podstawie w/w danych i wytycznych PSGN korzyści zdrowotne przeważają nad ryzykiem terapii.

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

Za alternatywną opcję terapeutyczną uznano interferon alfa-2b.

W dniu 8.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) www.ptok.pl
- ogólnoeuropejskie: European Society for Medical Oncology (ESMO) www.esmo.org
- światowe: National Comprehensive Cancer Network (NCCN), www.nccn.org

Dodatkowo w ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono zalecenia postępowania Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych z 2017r.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja	Rekomendowane interwencje
NCCN 2019 USA	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych</u></p> <p><u>W przypadku nowotworów neuroendokrynnych nieoperacyjnych dających przerzuty (rakowiaki) i z progresją w ramach ostatnia linia leczenia zalecane są</u></p> <ul style="list-style-type: none"> o ewerolimus lub PRRT z 177Lu-DOTATATE (w przypadku z SSTR+ lub w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu lukteotydem/okteotydem) (1) o interferon alfa-2b (3) o chemioterapia cytotoksyczna (3), jeśli nie ma innych opcji i w celu łagodzenia objawów <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>
ESMO 2020 Europa	<p><u>Postępowanie w przypadku zaawansowanej / przerzutowej choroby</u></p> <p>Analogi somatostatyny mogą być zalecane jako leczenie pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanej chorobie (zlokalizowanej w przewodzie pokarmowych z SSTR+).</p> <p>·IFNα można rozważyć w terapii przeciwproliferacyjnej, jeśli inne opcje leczenia zostały wykorzystane lub są niewykonalne (np. SSTR-ujemny pod względem funkcjonalnym obrazowanie), szczególnie w NET z jelitami środkowymi, gdzie jest mniej opcji terapii w porównaniu z NET zlokalizowanym w trzustce [IV, B].</p> <p>Everolimus jest zatwierdzony przez EMA dla progresywnego Pan-NET G1 / G2 z lub bez wcześniej chemoterapii dla NET zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym i płucach. [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3].</p> <p>Everolimus jest opcją leczenia u pacjentów wyraźnie postępującymi GI NET [I, A].</p> <p>Stosowanie ewerolimusu po PRRT jest zalecane w NET jelit, jeśli PRRT jest dostępny [V, A], chociaż sekwencja leczenia musi być dalej badana, przy braku określonych predyktorów odpowiedzi.</p> <p>Terapia skojarzona SSA i ewerolimusu w leczeniu przeciwproliferacyjnym nie jest zalecana [II, D].</p> <p>Sunitynib jest jedną z zaawansowanych opcji leczenia zatwierdzonych przez EMA progresywne NET zlokalizowanym w trzustce [I, A; Wynik ESMO-MCBS v1.1: 3].</p> <p>Zarówno sunitynib, jak i ewerolimus nie mogą być zalecane w NEC G3 [V, E].</p> <p>Użycie systemowej chemioterapii jest zalecane w zaawansowanych NET w trzustce i NEN G3 [II, A].</p> <p>Cisplatyna lub karboplatyna z etopozydem jest zalecana jako standardowa linia pierwszego rzutu ChT w NEC G3 [III, A].</p> <p>Nie ma ustalonej drugiej linii terapii, ale różne schematy [np. 5-fluorouracyl / leukoworyna / irynotekan (FOLFIRI), 5-fluorouracyl / leukoworyna / oksaliplatyna (FOLFOX), CAPTEM +/- bevacizumab] można rozważyć [IV, B].</p> <p>W NET G3 wskaźnik odpowiedzi na cisplatynę / etopozyd są niskie, a zastosowanie tego połączenie nie jest zalecane [IV, C].</p> <p>ChT nie może być zalecany w dobrze zróżnicowanych, wolno rosnących NET przewodu pokarmowego [II, C]; wyjątkami mogą być szybko postępujące guzy lub NET G2 z wyższy Ki-67 zbliżony do NET G3 [V, C].</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>PRRT jest zalecany jako terapia drugiego rzutu u pacjentów z NET jelita środkowego z postępem choroby na SSA, które spełniają ogólne wymagania dla PRRT [I, A]. 177Lu-DOTATATE jest zatwierdzony przez EMA i FDA dla pacjentów z NET jelita środkowego [I, A; Wyn k ESMO-MCBS v1.1: 4] i Pan-NET [III, A; ESMO-MCBS v1.1 wynik: 4].</p> <p>U starannie wybranych pacjentów PRRT można rozważyć w NET G3 [IV, C].</p> <p>SSA należy łączyć z PRRT u pacjentów z funkcjonującymi guzami (CS) aby zapobiec nasileniu objawów, takich jak biegunka i / lub uderzenia gorąca i kryzys hormonalny wkrótce po PRRT [II, A].</p> <p>Powszechną praktyką jest również kontynuowanie funkcjonowania SSA poza PRRT guzy, ponieważ pełne ustąpienie objawów związanych z CS jest rzadko osiągnięte po PRRT [II, A].</p> <p>Połączenie SSA z PRRT nie jest zalecane u pacjentów z NFNET, [IV, C] i pozostaje niejasne, czy SSA powinno być kontynuowane po PRRT jako terapia podtrzymująca.</p>
<p>PTOK 2013</p> <p>Polska</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące zaleceń postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych</u></p> <p><u>Zalecenia dotyczące nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego</u></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 wie kości) 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"> ✓ opanowanie objawów NEN czynnych hormonalnie; ✓ eliminowanie ryzyka wystąpienia przełomu rakowiaka w okresie okołoperacyjnym u chorych z guzami hormonalnie czynnymi; ✓ leczenie chorych z progresją choroby (w tym z obecnością przerzutów, nawet bez objawów klinicznych). <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, everolimus oraz antyangiogeny inhibitor kinaz tyrozynowych sunitynib.</p> <p><i>Poziomy dowodów i stopnie rekomendacji: nie podano.</i></p>
<p>PSGN 2017</p> <p>Poska</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego</u></p> <p>Leczeniem z wyboru nowotworów neuroendokrynnych (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><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Leczeniem chirurgicznym w guzach jelita cienkiego, jest doszczętne usunięcie guza w granicach zdrowych tkanek wraz z węzłami chłonnymi (poziom dowodów 3). ▪ W leczeniu paliatywnym należy rozważyć postępowanie cytoredukcyjne (poziom dowodów 3). ▪ W guzach o średnicy ponad 2 cm oraz w guzach bardziej zaawansowanych powinno się leczyć za pomocą prawostronnej hemikolektomii (poziom dowodów 3) <p><u>Leczenie farmakologiczne objawowe</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 przełomu rakowiaka) (poziom

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>dowodów 1). Długodziałające analogi somatostatyny: oktreatyd i lanreotyd są „złotym standardem” leczenia zespołu rakowiaka.</p> <p><u>Leczenie systemowe w NEN jelita cienkiego w okresie uogólnienia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ W przypadku NET jelita cienkiego w okresie uogólnienia (hormonalnie czynne i nieczynne) należy zastosować długodziałające SSA (działanie antyproliferacyjne) (poziom dowodów 1). U chorych z wysokozróżnicowanym guzie jelita cienkiego w okresie uogólnienia, długodziałające analogi somatostatyny: oktreatyd i lanreotyd są lekami I rzutu stosowanymi w celu stabilizacji choroby nowotworowej. ▪ 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"> ✓ w pierwszej kolejności leczenie radioizotopowe (poziom dowodów 1), ✓ następnie terapie celowane stosując everolimus (poziom dowodów 1). ▪ 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). <p><u>Chemioterapia</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Po wyczerpaniu powyższych dostępnych terapii w wybranych przypadkach można rozważyć chemioterapię (poziom dowodów 4). <p>Terapie celowane — everolimus Terapia everolimusem jest skuteczna u chorych z nieczynnymi hormonalnie wysokozróżnicowanymi NET przewodu pokarmowego, w tym NET jelita cienkiego, w okresie uogólnienia. Terapię everolimusem 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 everolimusem w tym wskazaniu nie jest refundowana.</p> <p>Leczenie objawowe w zespole rakowiaka</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Długodziałające analogi somatostatyny: oktreatyd LAR (10–30 mg <i>i.m.</i> co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd 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. ▪ 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 (oktreatyd, roztwór do wstrzykiwań 100 µg/amp.). ▪ 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. ▪ W leczeniu objawowym chorych z zespołem rakowiaka stosuje się również loperamid, ondansetron oraz enzymy trzustkowe i witaminy z grupy B przy ich niedoborach. ▪ Chorzy z rakowiakową chorobą serca wymagają stałej opieki w referencyjnych ośrodkach kardiologicznych i kardiochirurgicznych. <p><u>Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego</u></p> <p>Głównym celem leczenia GEP NEN jest radykalne usunięcie guza, a w przypadku guzów hormonalnie czynnych — również kontrola objawów klinicznych związanych z produkcją specyficznych hormonów</p> <p><u>Leczenie chirurgiczne</u></p> <p>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 resekwane niezależnie od rozmiaru zmiany.</p> <p><u>Leczenie endoskopowe</u></p> <p>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 właściwe kwalifikowanie chorych do zabiegów endoskopowych bądź operacyjnych.</p> <p><u>Leczenie systemowe</u></p> <p>Analogi somatostatyny</p>

Organizacja	Rekomendowane interwencje
	<p>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>i.m.</i> co 4 tygodnie, ale najmniejsza dawka jest rzadko stosowana), lanreotyd Autogel (60–120 mg <i>s.c.</i> 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 <i>insulinoma</i> (w kontrolowaniu hipoglikemii stosuje się początkowo diazoksyd) i <i>gastrinoma</i> (w leczeniu choroby wrzodowej stosuje się PPI w dużych dawkach). W przypadku złośliwych postaci <i>insulinoma</i> i <i>gastrinoma</i> 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.</p> <p>B. Stabilizacja choroby nowotworowej u chorych z GEP NEN W leczeniu antyproliferacyjnym stosuje się oktreotyd LAR (30 mg <i>i.m.</i> co 4 tygodnie), albo lanreotyd Autogel (120 mg <i>s.c.</i> 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 prajelita i trzustki. Oktreotyd zaleca się do kontroli NET G1 środkowej części prajelita przy małym zajęciu wątroby, a lanreotyd zaleca się w G1 i G2 (Ki-67 maks. do 10%) w kontroli NET środkowej części prajelita i trzustki bez względu na stopień zajęcia wątroby (*poziom dowodów 1)</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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 wysokorozóżnicowanych (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 <i>insulinoma</i> w zakresie kontroli objawów w postaci hipoglikemii, jak również w kontroli objawów zespołu rakowiaka (RADIANT-2). 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 <i>insulinoma</i> (*poziom dowodów 3) Leczenie celowane ewerolimusem 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 rozsianym lub nieoperacyjnym NET, w szczególności wywodzącymi się ze środkowego odcinka prajelita 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><u>Poziomy dowodów (według OCEBM):</u> 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.</p>

Odnalezione wytyczne kliniczne spójnie zalecają zastosowanie ewerolimusu w ocenianym wskazaniu. Należy jednak zaznaczyć, że tylko w wytycznych ESMO odniesiono się do sytuacji w której w pierwszej kolejności stosuje się PRRT, a później ewerolimus.

Wybór technologii alternatywnej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Według odnalezionych wytycznych klinicznych komparatorem dla ewerolimusu w przypadku nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w jelicie cienkim może być terapia PRRT z wykorzystaniem 177 Lu-DOTATATE, interferon alfa-2b lub chemioterapia.

Ekspert kliniczny (dr n. med. Agnieszka Walczyk) wskazał natomiast, że: „obecnie nie ma w Polsce dostępnych i refundowanych innych terapii, które można zastosować w takich przypadkach”

Zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ, w ocenianym przypadku wcześniejsza terapia obejmowała PRRT z wykorzystaniem 177Lu-DOTATATE, technologia ta nie może stanowić komparatora.

Odnosząc się do chemioterapii, wytyczne zalecają ją jako ostatnią opcję terapeutyczną, jedynie w celu łagodzenia objawów. Można więc przyjąć, że jest to leczenie wspomagające (BSC). Ponadto obecnie chemioterapia jest refundowana ze środków publicznych.

Wobec powyższego za możliwą alternatywną opcję terapeutyczną uznano interferon alfa-2b, która obecnie nie jest finansowana w ocenianym wskazaniu.

Skuteczność technologii alternatywnej

Zgodnie z ChPL IntronA jest w skazany m.in. w leczeniu rakowiaków z przerzutami do węzłów chłonnych lub do wątroby oraz z „zespołem rakowiaka”.

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 skuteczność (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.

6. Konkurencyjność cenowa

Oceniany lek Everolimus Stada jest produktem generycznym. Lek oryginalny – Afinitor. W obrocie dostępne są także inne produkty lecznicze zawierające ewerolimus: Aderolio, Certican, Everolimus Accord, Everolimus Genthon, Everolimus Krka, Everolimus Mylan, Everolimus Sandoz, Everolimus Synthon, Everolimus Teva, Everolimus Vipharm, Linevero oraz Votubia.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości wg aktualnej listy refundacyjnej, które jednak nie uwzględniają ewentualnych RSS oraz negocjacji pomiędzy świadczeniodawcą i dostawcą leku, zatem zaprezentowane obliczenia mogą nie uwzględniać rzeczywistego kosztu terapii.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Everolimus Stada (ewerolimus)

Źródła danych	Dawkowanie	Koszt netto 90-dniowej [PLN]	Koszt brutto 90-dniowej [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	10 mg dziennie, 90 tab.	██████████	██████████
według aktualnego obwieszczenia MZ z 18.02.2020 r.	jw.	14 301,00	15 445,08

We wniosku podano koszt netto. Koszt brutto uwzględnia 8% VAT.

W przypadku listy refundacyjnej koszt netto uwzględnia 5% marżę hurtową.

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 90-dniowej terapii wynosi ██████████. Koszt ten jest ██████████ od kosztu oszacowanego na podstawie obwieszczenia MZ.

Spośród wszystkich refundowanych produktów leczniczych zawierających ewerolimus, koszt 1 mg substancji czynnej jest najniższy w przypadku produktu Everolimus Stada.

Jak wskazano w rozdziale 5. niniejszego opracowania alternatywną technologią w stosunku do ocenianej technologii jest stosowanie leku (peg)interferonu alfa-2b. Nie odnaleziono informacji o cenie produktów zawierających (peg)interferon alfa-2b, tj. IntronA i PegIntron.

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

Nowotwór neuroendokrynnny NET G1/G2 przewodu pokarmowego z lokalizacją pierwotną guza pozatrzustkowo, np. w jelicie cienkim, jest chorobą rzadką. Obecnie w Świętokrzyskim Centrum Onkologii w Kielcach jest leczonych 20 chorych z takim rozpoznaniem i chorobą w stadium rozsiewu nowotworowego, z przerzutami do wątroby i/lub innych narządów odległych. W tej grupie jest 6 chorych po przeprowadzeniu wszelkich możliwych terapii takich jak leczenie operacyjne, w wybranych przypadkach - chemioterapia systemowa, leczenie analogami somatostatyny o przedłużonym działaniu, leczenie radioizotopowe (PRRT – leczenie znakowanymi izotopami analogami somatostatyny) oraz 1 chory zdyskwalifikowany z PRRT z powodu niewydolności nerek. W przypadku potwierdzenia progresji, zwłaszcza po przeprowadzonym wcześniej leczeniu PRRT, lub w przypadku przeciwwskazań do PRRT, wyczerpane są wszystkie możliwości terapeutyczne i w takiej sytuacji pozostaje leczenie II lub III rzutu - leczenie celowane systemowe lekiem ewerolimus. Trudno przewidzieć czas do progresji w poszczególnych przypadkach, ale należy przypuszczać, że każdy z tych chorych rozwinie progresję choroby i będzie wymagał rozważenia leczenia kolejnego rzutu tj. leczenia celowanego.

Uwzględniając czas rozpoznania choroby, można **wstępnie oszacować roczną liczbę chorych na 1-2, u których trzeba będzie rozważyć terapię celowaną ewerolimusem.**

Źródło: opinia ekspercka dr. n. med. Agnieszki Walczyk

Nie odnaleziono innych danych pozwalających oszacować populację docelową.

W związku z tym, że choroba dotyczy może pojedynczych pacjentów, oszacowanie kosztów dla 1 pacjenta znajduje się w rozdziale 6. niniejszego opracowania.

8. 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, <i>Lancet</i> . 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, <i>Ann Oncol</i> . 2017 Jul 1;28(7):1569-1575.

Rekomendacje kliniczne

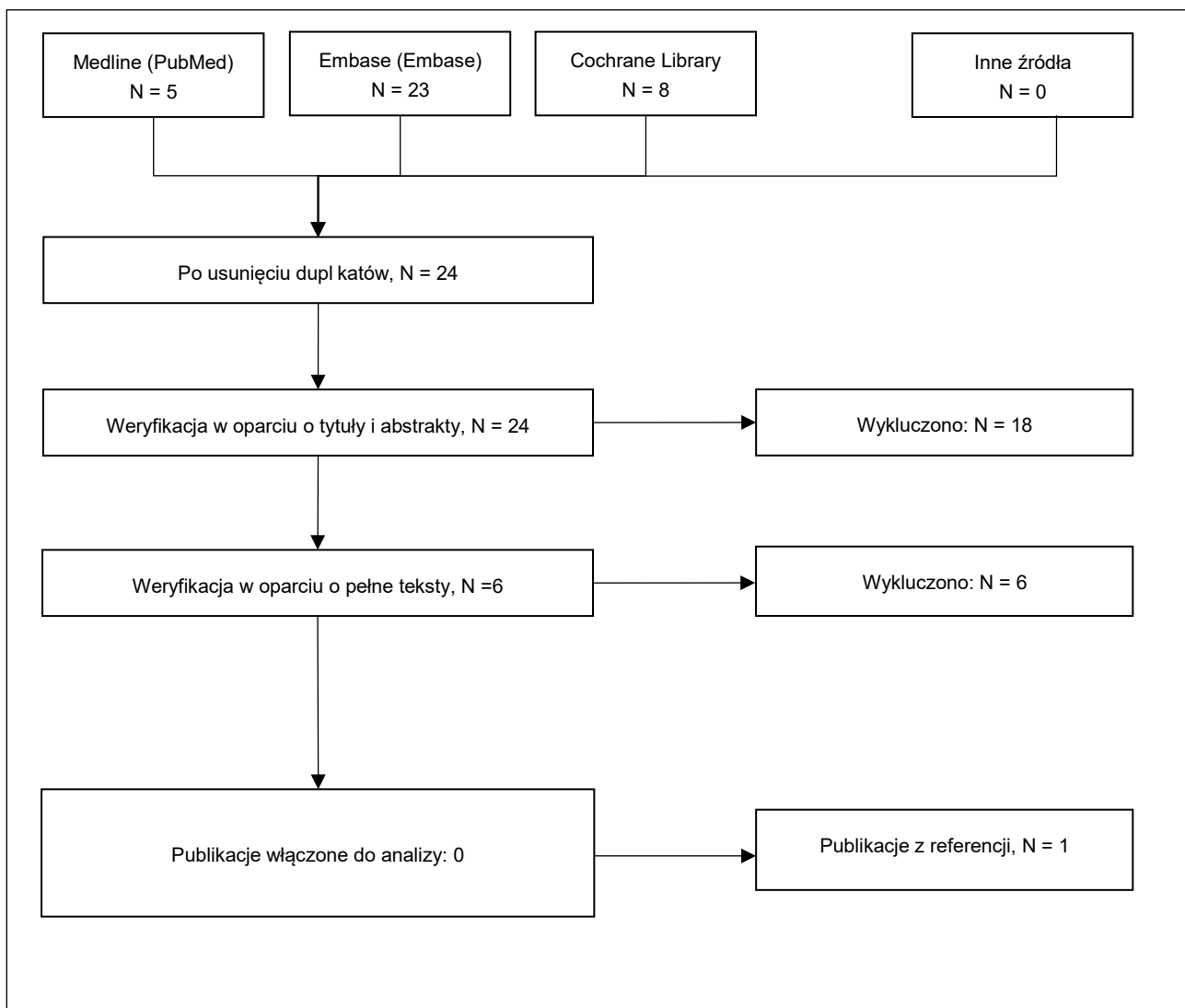
NCCN 2019	Neuroendocrine Tumors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2019
ESMO 2020	M. Pavel ¹ , K. Öberg ² , M. Falconi ³ , E. Krenning ⁴ , A. Sundin ⁵ , A. Perren ⁶ & A. Berruti ⁷ on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up
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), <i>Endokrynol Pol</i> 2017; 68 (2): 223–236.
PTOK 2013	Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.: Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Nowotwory układu pokarmowego

Pozostałe publikacje

ChPL Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor http://www.ema.europa.eu/ema/ (dostęp 15.05.2020)
ChPL Ewerolimus Stada	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ewerolimus Stada http://www.ema.europa.eu/ema/ (dostęp 15.05.2020)
Moertel CG 1989	Moertel CG, Therapy of metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome with recombinant leukocyte A interferon. <i>J Clin Oncol</i> . 1989 Jul;7(7):865-8. (dostępny abstrakt)
Riechelmann 2017 - review	Riechelmann R. et al. Refractory carcinoid syndrome: a review of treatment options, <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2017 Feb; 9(2): 127–137.
Szczeklik 2017	Gajewski P., Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2017, Medycyna Praktyczna.

6. Załączniki

1. Diagram selekcji badań



2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 12. 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 13. 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 14. 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