



Opinia nr 82/2020

z dnia 15 lipca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu oponiakowatość (ICD- 0: D32.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 poz. 357) **opiniuje negatywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: oponiakowatość (ICD-10: D32.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: oponiakowatość (ICD-10: D32.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W opiniowanym przypadku wzięto pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu jednocześnie z radioterapią za pomocą PRRT (Lutet 177) we wnioskowanej populacji (oponiakowatość w przebiegu nerwiakowłókniakowatości typu 2). Odnaleziono dowody naukowe dotyczące zastosowania ewerolimusu u pacjentów z oponiakami po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i za pomocą radioterapii, co częściowo koresponduje z historią leczenia według ocenianego wniosku.

Warto podkreślić, w ślad za opinią Rady Przejrzystości, że terapia, planowana do zastosowania w ocenianym przypadku, ma znamiona badania klinicznego lub eksperymentu medycznego i ze względu na wątpliwości dotyczące jej skuteczności i bezpieczeństwa nie powinna być finansowana w ramach RDTL.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, 30 tabl., we wskazaniu: oponiakowatość (ICD-10: D32.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii



lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Oponiaki (ang. *meningiomas*) to jedne z najczęstszych nowotworów mózgu. Stanowią około 1/3 pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych (klasyfikacja ICD-10: D32.9 – Nowotwór niezłośliwy (opony, nieokreślone)). Są to nowotwory zbudowane z komórek meningotelialnych, które są rozmieszczone pomiędzy beleczkami pajęczynówki. Charakteryzują się różną szybkością wzrostu oraz zróżnicowanym stopniem złośliwości. Największe zagęszczenie komórek meningotelialnych stwierdzono w kosmkach pajęczynówki w zatokach opony twardej, otworach dla nerwów czaszkowych, środkowym dole czaszki i blaszce sitowej. Dlatego też oponiaki zwykle znajdują się wzdłuż sierpa mózgu i na podstawie czaszki. W większości mają charakter łagodny i poddają się dobrze leczeniu operacyjnemu.

Większość guzków rozpoznaje się w 6. i 7. dekadzie życia. Oponiaki są znacznie częstsze u kobiet, stosunek wynosi od 3:2 do 2:1. Oponiaki u dzieci występują rzadko (znacznie częstsze u chłopców). Mnogie oponiaki występują u 5-15% pacjentów, zwłaszcza u osób z neurofibromatozą NF2. Ponad 90% guzów umiejscowionych jest wewnątrzczaszkowo, a 10% wewnątrz kanału kręgowego.

W większości przypadków oponiaka mózgu rokowania plasują się na bardzo wysokim poziomie. Jedynie 1-3% tego rodzaju guzów wykazuje tendencję do zezłośliwienia stąd nie stanowią one bezpośredniego zagrożenia dla życia pacjenta.

Przedmiotowy wniosek dotyczy oponiakowości (oponiaki mnogie) w przebiegu nerwiakowłóknikowości (neurofibromatoza NF2). Jest to choroba skórno-nerwowa (fakomatoza), dziedziczona autosomalnie dominująco, w której obserwuje się skłonność do rozwoju różnego rodzaju nowotworów układu nerwowego oraz współistnienie zmian skórnych.

Częstość występowania neurofibromatozy typu 2 wynosi od 1:25 000 do 1:50 000. Szczyt zachorowania następuje w 20 –30 roku życia.

Nie odnaleziono informacji o rokowaniu dla oponiakowości w przebiegu nerwiakowłóknikowości (neurofibromatoza NF2).

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne są zgodne, że postępowaniem pierwszego rzutu w leczeniu oponiaków jest operacja, niezależnie od stopnia zaawansowania oponiaka. W przypadku, gdy operacja jest nieskuteczna lub niemożliwa do przeprowadzenia, rekomendowana jest radioterapia. Według wytycznych europejskich farmakoterapia powinna być brana pod uwagę w leczeniu oponiaków w przypadkach progresji guzów III stopnia. Jednak dowody naukowe potwierdzające skuteczność stosowania farmakoterapii w leczeniu oponiaka mózgu są ograniczone. Należy podkreślić, że nie odnaleziono rekomendacji odnoszących się do leczenia oponiakowości występującej w przebiegu neurofibromatozy typu 2.

W opinii eksperta klinicznego jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazano radioterapię, leczenie chirurgiczne, po wyczerpaniu powyższych – leczenie objawowe. Zgodnie z wnioskiem wymienione przez eksperta metody aktywnego leczenia zostały wcześniej zastosowane w analizowanej populacji, zatem nie mogą stanowić technologii alternatywnej.

Podsumowując, mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne, opinię eksperta klinicznego i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) brak jest możliwości wskazania technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywny inhibitorem mTOR (kinazy seroninowo-treoninowej). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). W efekcie zostaje zaburzona translacja i synteza białek, oraz działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1, które biorą udział w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Afinitor wskazania rejestracyjne leku obejmują:

- Rak nerkowokomórkowy

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

- Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych

Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

- Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

- Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Wskazania zarejestrowane przez EMA nie obejmują wskazania wnioskowanego, zatem stanowi ono wskazanie off-label.

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

Należy podkreślić, że nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności leczenia oponiakowatości (oponiaki mnogie) występującej w przebiegu nerwiakowłóknikowatości (neurofibromatoza NF2), z zastosowaniem ewerolimusu w połączeniu z terapią radionuklidową receptora peptydowego (z użyciem Lutet 177), co stanowi leczenie planowane do zastosowania w ocenianym wniosku.

W związku z powyższym do analizy włączono wyniki 3 badań, w których badano zastosowanie ewerolimusu u pacjentów z oponiakami po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i za pomocą radioterapii:

- CEVOREM Trial (Graillon 2020) – prospektywne, wieloośrodkowe (2 ośrodki), jednoramienne badanie kliniczne typu open-label II fazy. Okres obserwacji wynosił 1 rok z możliwym przedłużeniem do 3 lat w przypadku uzyskania stabilizacji choroby. W momencie zbierania danych mediana follow-up wynosiła 21 miesięcy, 1 pacjent kontynuował terapię. W badaniu zastosowano terapię ewerolimus + oktreotyd LAR. Do badania włączono N = 20 pacjentów

(9 mężczyzn i 11 kobiet), u których występowało 35 oponiaków: 2 z nowotworem w I stopniu zaawansowania, 10 z nowotworem w II stopniu zaawansowania; 8 z nowotworem w III stopniu zaawansowania. 5 pacjentów stosowało wcześniej terapię systemową: hydroksymocznik, temozolomid, bewacizumab, INF α ;

- Cardona 2019 – retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe (2 ośrodki) badanie porównujące schematy leczenia ewerolimus + oktreotyd LAR \rightarrow sunitynib \rightarrow bewacizumab vs sunitynib \rightarrow ewerolimus + oktreotyd LAR \rightarrow bewacizumab. W ramach niniejszej analizy przedstawiono wyniki opublikowane po zakończeniu I linii leczenia systemowego uwzględnionego w badaniu (ewerolimus + oktreotyd LAR vs sunitynib). W badaniu uwzględniono dane z okresu: grudzień 2011 r.-styczeń 2016 r. W badaniu wzięło udział N = 31 pacjentów. Leczenie I linii w ramach badania obejmowało n = 19 (61,3%) pacjentów w grupie ewerolimusu lub ewerolimusu+ oktreotyd LAR oraz n = 11 (35,5%) w grupie sunitynibu. 1 z pacjentów przed rozpoczęciem leczenia systemowego w ramach badania był leczony nieskutecznie za pomocą hydroksymocznika i imatynibu. W momencie zbierania danych u 8 pacjentów wciąż było kontynuowane leczenie 1 linii;
- Shih 2016 - jednoramienne, wieloośrodkowe (9 ośrodków) badanie kliniczne typu open-label II fazy. W badaniu zastosowano terapię ewerolimus + bewacizumab. Ocena odpowiedzi na leczenie była dokonywana po 2 cyklach leczenia (8 tygodni). Do badania włączono N = 17 pacjentów. Wśród pacjentów: 3 pacjentów (18%) przeszło kompletną resekcję guza, po której nastąpił nawrót choroby, 1 pacjent (6%) nie mógł mieć przeprowadzonej resekcji, ze względu na lokalizację guza, 13 pacjentów (76%) przeszło częściową resekcję guza, 12 pacjentów (70%) przeszło radioterapię, 10 pacjentów (59%) było leczonych za pomocą radiochirurgii.

Skuteczność kliniczna

Graillon 2020 – skuteczność schematu ewerolimus + oktreotyd LAR

W badaniu CEVOREM Trial mediana liczby cykli leczenia (schemat ewerolimus + oktreotyd LAR) wynosiła 7 cykli (7 miesięcy), natomiast łącznie podano 190 cykli leczenia. W całej analizowanej populacji badania (ang. *Intention to treat*, ITT) (N=20) raportowano następujące wyniki w zakresie ocenianianych punktów końcowych:

- 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 6 stwierdzono u 55% pacjentów (95%CI: 31,3-73,5);
- 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 12 raportowano u 30% pacjentów (95%CI: 12,2-50,1);
- Mediana PFS wynosiła 6,6 miesiąca (95%CI: 2,7-15,0);
- 6-miesięczne przeżycie całkowite OS 6 raportowano u 90% pacjentów (95%CI: 65,6-97,4);
- 12-miesięczne przeżycie całkowite OS 12 odnotowano u 75% pacjentów (95%CI: 50-88,7);
- Długookresowa kontrola wzrostu nowotworu (>2 lat) wystąpiła u 3 pacjentów;
- U żadnego z pacjentów nie uzyskano odpowiedzi częściowej lub całkowitej (zgodnie z kryteriami RANO), natomiast u 1 z leczonych pacjentów wystąpił zanik dwóch oddzielnych guzków podskórnych.

W populacji „per protocol” (PP, N=18) nie uwzględniono wyników dla 2 pacjentów, których terapia trwała <2 miesięcy. W populacji PP przeżycie wolne od progresji raportowano odpowiednio u:

- 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 6 – 61,1% pacjentów (95%CI: 35,3-79,2);
- 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 12 – 33,3% pacjentów (95%CI: 13,6-54,5).

Niezależnie przeprowadzona ocena wyników badań MRI była spójna z wynikami dla PFS. Spadek objętości guzów >10% był obserwowany u 4 spośród 20 pacjentów (8 guzów), po 3 i 6 miesiącach obserwacji.

Spośród 35 guzów z udokumentowaną progresją włączonych do badania (20 pacjentów), po 3 miesiącach były dostępne dane dla 27 guzów (15 pacjentów), natomiast po 6 miesiącach dla 18 guzów (10 pacjentów). Znaczący spadek tempa wzrostu objętości guzów (>50%) został zaobserwowany u 78% pacjentów po 3 miesiącach obserwacji (21/27 guzów) i u 67% pacjentów po 6 miesiącach obserwacji (12/18 guzów).

Średnie tempo wzrostu guza po 3 miesiącach obserwacji przed rozpoczęciem terapii wynosiło 43,5% (mediana 16,6%), natomiast po 6 miesiącach obserwacji 49% (mediana 19,2%).

Średnie tempo wzrostu guza po 3 miesiącach obserwacji podczas terapii wynosiło 4,2% (mediana 0,02%), natomiast po 6 miesiącach obserwacji 5% (mediana 0,48%).

Próbki guzów były dostępne dla 18 z 20 pacjentów, z czego 14 próbek mogło zostać przeanalizowanych. Wśród nich było 4 pacjentów z wrodzoną mutacją w genie NF2 – warunkującą występowanie nerwiakowłókniakowości typu 2. Łącznie mutacje w genie NF2 zostały odnalezione w 13 z 14 przeanalizowanych próbek guzów. Dane dla efektywności leczenia były dostępne dla 12 pacjentów z tej grupy po 3 miesiącach obserwacji oraz 7 pacjentów po 6 miesiącach obserwacji. Znaczący spadek tempa wzrostu guza (>50%) po 3 miesiącach obserwacji wystąpił w 17 z 25 guzów (68%) u pacjentów z mutacją w genie NF2.

Cardona 2019 – skuteczność (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacizumab vs. sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab)

W niniejszej analizie przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy w ramach badania zakończyli 1 linię terapii.

Mediana PFS wynosiła:

- 12,1 miesiąca (95%CI: 9,2-21,1 miesiąca) w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii ewerolimus+ oktreotyd LAR;
- 9,1 miesiąca (95%CI: 6,8-18,8 miesiąca) w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii sunitynibem.

Mediana OS wynosiła:

- 36 miesięcy (95%CI: 25,3-41,7 miesiąca) w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii ewerolimus+ oktreotyd LAR;
- 29,5 miesiąca (95%CI: 22,5-37,5 miesiąca) w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii sunitynibem.

Wyniki w zakresie PFS i OS nie osiągnęły istotności statystycznej.

Zgodnie z kryteriami RANO, odpowiedzi na leczenie wystąpiły u:

- w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii ewerolimus + oktreotyd LAR:
 - 6 pacjentów (43%) – stabilizacja choroby;
 - 4 pacjentów (28,6%) – częściowa odpowiedź;
- w grupie leczonej w 1 linii leczenia za pomocą terapii sunitynibem:
 - 7 pacjentów (63,6%) – stabilizacja choroby;
 - 4 pacjentów (36,4%) – częściowa odpowiedź.

Shih 2016 – (ewerolimus + bawecyzumab)

W badaniu Shih 2016 mediana liczby cykli terapii wynosiła 8 (zakres 1-37). Wszyscy (N=17) uczestnicy badania zakończyli terapię przed momentem zbierania danych do publikacji. Przyczyny zaprzestania terapii:

- progresja choroby – 6 pacjentów (35%);
- toksyczność leczenia – 4 pacjentów (22%);
- wystąpienie choroby współistniejącej – 2 pacjentów (12%);
- prośba pacjenta – 2 pacjentów (12%);
- śmierć z powodu choroby – 1 pacjent (6%);
- decyzja badacza - 1 pacjent (6%);
- wycofanie zgody pacjenta – 1 pacjent (6%).

16 pacjentów (94%) otrzymało co najmniej 2 cykle terapii i zostali oni uwzględnieni w ocenie skuteczności badanej terapii. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie. U 15 pacjentów (88%) wystąpiła stabilizacja choroby, której mediana wynosiła 10 miesięcy (zakres 2-19 miesięcy).

Po medianie follow-up trwającej 20 miesięcy (zakres 4-31 miesięcy), mediana PFS wynosiła 22 miesiące (95%CI: 4,5-26,8 miesiąca).

- 6-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 6 – 69% pacjentów;
- 12-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 12 – 57% pacjentów;
- 18-miesięczne przeżycie wolne od progresji PFS 18 – 57% pacjentów;

Pacjenci z oponiakami w stopniu zaawansowania II/III wg. WHO mieli dłuższy PFS niż pacjenci z oponiakami w stopniu zaawansowania I wg. WHO: 22 vs 17,5 miesięcy.

Mediana OS wynosiła 23,4 miesiąca (95%CI: 9,0-33,1). 18-miesięczny OS wystąpił u 69% pacjentów.

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Jako badania oceniające skuteczność praktyczną ewerolimusu ekspert kliniczny wskazał publikacje Graillon 2020 i Cardona 2019, których wyniki przedstawiono w niniejszej analizie.

Bezpieczeństwo

Graillon 2020 – (ewerolimus + oktreotyd LAR)

Zgodnie z wyniki analizy bezpieczeństwa najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) ogółem: zapalenie jamy ustnej - 11 pacjentów (55%), astenia, zmęczenie - 9 pacjentów (45%), hipercholesterolemia - 9 pacjentów (45%), ból brzucha, biegunka - 8 pacjentów (40%).

Terapię przerwano u 1 pacjenta z powodu zapalenia jamy ustnej po stosowaniu obydwu leków, u 1 pacjenta z powodu astenii, zmęczenia po zastosowaniu ewerolimusu oraz u 1 pacjenta z powodu kamicy żółciowej po stosowaniu oktreotydu LAR.

Cardona 2019 – (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacizumab vs. sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab)

Zgodnie z wynikami badania toksyczność w jakimkolwiek stopniu nasilenia wystąpiła u wszystkich uczestników badania.

W trakcie terapii za pomocą leczenia skojarzonego ewerolimus + oktreotyd LAR, niezależnie w której linii, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- zmęczenie w 1/2 stopniu nasilenia – u 12 pacjentów (86%);
- obrzęk w 1/2 stopniu nasilenia – u 2 pacjentów (14%).

W trakcie terapii za pomocą sunitynibu, niezależnie w której linii, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były:

- zmęczenie w 1/2 stopniu nasilenia – u 7 pacjentów (73%);
- niedoczynność tarczycy – u 2 pacjentów (18%).

U 3 pacjentów leczonych sunitynibem wystąpiło zmęczenie w 3 stopniu nasilenia, w związku z czym konieczne było zredukowanie dawki leku.

Shih 2016 – bezpieczeństwo (ewerolimus + bawecyzumab)

Zgodnie z wyniki analizy bezpieczeństwa najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (ang. *adverse events*, AEs) hematologiczne ogółem to: trombocytopenia - 9 pacjentów (53%) i anemia - 6 pacjentów (35%).

Natomiast najczęściej raportowane zdarzenia niepożądane (AEs) niehematologiczne ogółem to: Zmęczenie - 38 pacjentów (47%) i hipercholesterolemia - 9 pacjentów (53%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Afinitor do działań niepożądanych ewerolimusu występujących bardzo często ($\geq 1/10$) należą: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie wagi ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

Na stronach organizacji monitorujących bezpieczeństwo leczenia (Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych - URPL; Europejska Agencja Leków ang. *European Medicines Agency* - EMA; Agencja ds. Żywności i Leków ang. *Food and Drug Administration* - FDA) nie odnaleziono dodatkowych informacji/komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazania rejestracyjne dla leku Afinitor nie obejmują wskazania wnioskowanego. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania nie została oceniona przez EMA na etapie rejestracji.

Tym samym brak jest możliwości oceny relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania we wnioskowanym wskazaniu.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- głównym ograniczeniem niniejszej analizy jest brak badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo ewerolimusu stosowanego jednocześnie z radioterapią za pomocą PRRT (Lutet 177) we wnioskowanej populacji (oponiakowatość w przebiegu nerwiakowłóknikowatości typu 2);
- we włączonych badaniach brak jest wyników dotyczących OS i PFS dla zastosowania analizowanych schematów leczenia, w których wykorzystano ewerolimus, w populacji pacjentów z oponiakowatością w przebiegu nerwiakowłóknikowatości typu 2;
- w badaniu Cardona 2019 przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali jeden ze schematów leczenia sekwencyjnego (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib →

bewacizumab, lub sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab). W związku z powyższym na ich podstawie nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia I linii terapii systemowej. Jednak ww. badanie zostało wskazane w ramach ocenianego wniosku oraz w opinii eksperta klinicznego, jak również zostało odnalezione w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Tym same wyniki badania zostały przedstawione w ramach niniejszej analizy.

Reasumując, ze względu na brak dowodów naukowych odnoszących się do populacji zdefiniowanej przez proponowany schemat leczenia przedstawiony w ocenianym wniosku RDTL, nie jest możliwa ocena skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne i opinię eksperta klinicznego w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku oraz porównano je z innymi dostępnymi produktami leczniczymi zawierającymi ewerolimus.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 3 cykli leczenia (90 dni terapii) wynosi: [REDAKTOWANE] brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (46 874,76 zł brutto).

Należy zaznaczyć, że aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się dwa tańsze odpowiedniki zawierające substancję czynną ewerolimus: Everolimus Accord oraz Everolimus Stada (oba produkty lecznicze refundowane są w ramach programów lekowych B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10 C64) oraz B.53: Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)). Zgodnie z cenami hurtowymi brutto na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia koszt 3 miesięcy terapii (3 opakowania leku) wynosi dla:

- Everolimus Accord (10 mg, 30 tab.) – 25 515,00 PLN brutto,
- Everolimus Stada (10 mg, 30 tab.) – 15 445,08 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym dane nt. możliwych zastosowanych instrumentów podziału ryzyka).

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

W celu oceny wpływu finansowania ocenianej technologii na budżet płatnika publicznego przyjęto następujące założenia:

- zgodnie z oszacowaniem eksperta klinicznego liczebność populacji docelowej może wynosić 50 pacjentów;
- w obliczeniach wykorzystano ceny z aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia oraz ceny przedstawione w ocenianym wniosku.

Zgodnie z wynikami oszacowań, na podstawie przyjętych założeń, koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie odpowiednio:

- [REDAKTOWANE] brutto przy uwzględnieniu ceny z wniosku,

- 2 343 738 PLN brutto przy uwzględnieniu ceny z Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Jednakże należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 2 wytyczne kliniczne dotyczące leczenia oponiaków, w tym 1 polskie:

- European Association of Neuro-Oncology (EANO) Europa 2016;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) Polska 2013.

Należy zaznaczyć, że żadna z odnalezionych rekomendacji nie odnosi się do leczenia oponiakowości występującej w przebiegu neurofibromatozy typu 2.

Odnalezione wytyczne są zgodne, że postępowaniem pierwszego rzutu jest operacja, niezależnie od stopnia zaawansowania oponiaka. W przypadku, gdy operacja jest nieskuteczna lub niemożliwa do przeprowadzenia, rekomendowana jest radioterapia.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych EANO 2016 prowadzone są badania na temat potencjalnej farmakoterapii w leczeniu oponiaków mózgu. Według EANO 2016 farmakoterapia powinna być brana pod uwagę w leczeniu oponiaków w przypadkach progresji guzów III stopnia. Jednak dowody naukowe potwierdzające skuteczność stosowania farmakoterapii w leczeniu oponiaka mózgu są ograniczone. Zastosowanie farmakoterapii należy rozważyć jedynie w przypadkach, gdy dalsze leczenie chirurgiczne lub radioterapia nie są możliwe.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.06.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1574.2020.1.SG) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych: Afinitor (ewerolimus), tabletki á 10 mg, 30 tabl., we wskazaniu: oponiakowość (ICD-10: D32.9), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 172/2020 z dnia 13 lipca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: oponiakowość (ICD-10: D32.9) oraz raportu nr OT.422.73.2020 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: oponiakowość (ICD-10: D32.9)”. Data ukończenia: 8 lipca 2020 r.