



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

**Afinitor (ewerolimus)**  
**we wskazaniu:**  
**oponiakowatość (ICD-10: D32.9)**

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

Nr: OT.422.73.2020

Data ukończenia: 8 lipca 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 nie dotyczy 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 Novartis Europharm Limited.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem Novartis Europharm Limited 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:** Novartis Europharm Limited.

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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ITT</b>	populacja zgodna z zamiarem leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i> )
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>OS</b>	przeżycie całkowite
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji
<b>PP</b>	populacja per protocol
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	9
2.3. Oceniana technologia.....	9
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	19
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>24</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>25</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>26</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>27</b>
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....	27

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15.06.2020 r., znak PLD.4530.1574.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.), 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 10 mg, 30 tabl., we wskazaniu: oponiakowatość (ICD-10: D32.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- nerwiaki obu nerwów VIII. Glejak rdzenia przedłużonego. ZUBROD 2;
- stan po trzykrotnym zabiegu operacyjnym i wielokrotnej radioterapii. Progresja;
- neurofibromatoza NF2;
- planuje się leczenie PRRT (Lutet 177) z zastosowaniem inhibitora szlaku mTOR (ewerolimus).

## Problem zdrowotny

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. Występują częściej u kobiet. 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.

Przedmiotowe zlecenie dotyczy oponiakowatości (oponiaki mnogie) w przebiegu nerwiakowłóknikowatości (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.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję (dr n. med. Wiesław Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż skutkami następstw ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia.

Ponadto, dr n. med. Wiesław Bał wskazał, iż „Wymieniono powyżej objawy zaawansowanego procesu nowotworowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego”.

## Efektywność kliniczna i praktyczna

W żadnym z odnalezionych badań nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia oponiakowatości (oponiaki mnogie) występującej w przebiegu nerwiakowłóknikowatości (neurofibromatoza NF2), za pomocą ewerolimusu, stosowanego w połączeniu z terapią radionuklidową receptora peptydowego (z użyciem Lutet 177) – terapia planowana do zastosowania w ocenianym przypadku.

W związku z powyższym w raporcie przedstawiono wyniki innych badań w których badano zastosowanie ewerolimusu u pacjentów z oponiakami.

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania: CEVOREM Trial (Graillon 2020) – jednoramienne badanie kliniczne II fazy (ewerolimus + oktreotyd LAR), Cardona 2019 – retrospektywne badanie porównawcze (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacizumab i sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab) oraz publikację Shih 2016 - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (ewerolimus + bewacizumab). W wszystkich badaniach włączono pacjentów z oponiakami po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i za pomocą radioterapii.

Ponadto, we włączonych badaniach nie przedstawiono wyników dotyczących OS, PFS i bezpieczeństwa, dla zastosowania analizowanych schematów leczenia, w których wykorzystano ewerolimus, w populacji pacjentów z oponiakowatością w przebiegu nerwiakowłókniakowatości typu 2. W badaniach nie oceniano również jakości życia pacjentów.

W związku z powyższym, wnioskowanie o skuteczności ocenianej technologii medycznej na podstawie odnalezionych dowodów naukowych, obarczone jest dużym ryzykiem.

W badaniu CEVOREM Trial (ewerolimus + oktreotyd LAR) mediana liczby cykli leczenia wynosiła 7 cykli (7 miesięcy), natomiast łącznie podano 190 cykli leczenia. W populacji ITT (N = 20):

- 6 miesięczne przeżycie wolne od progresji (PFS6) – 55% pacjentów (95%CI: 31,3-73,5);
- 12 miesięczne przeżycie wolne od progresji (PFS12) – 30% pacjentów (95%CI: 12,2-50,1);
- mediana PFS – 6,6 miesiąca (95%CI: 2,7-15,0);
- 6 miesięczne przeżycie całkowite (OS6) – 90% pacjentów (95%CI: 65,6-97,4);
- 12 miesięczne przeżycie całkowite (OS12) – 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.

Znaczący spadek tempa wzrostu guza (>50%) po 3 miesiącach obserwacji wystąpił w 17 z 25 guzów (68%) u pacjentów z mutacją w genie NF2.

W badaniu Shih 2016 (ewerolimus + bewacyzumab) mediana liczby cykli terapii wynosiła 8 (zakres 1-37). 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).

- PFS6 – 69% pacjentów;
- PFS12 – 57% pacjentów;
- PFS18 – 57% pacjentów;

Pacjenci z oponiakiem w stopniu zaawansowania II/III wg. WHO, mieli dłuższy PFS niż pacjenci z oponiakiem 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.

W badaniu Cardona 2019 przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy otrzymali jeden ze schematów leczenia sekwencyjnego (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacyzumab lub sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacyzumab), w związku z czym na ich podstawie nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia I linii terapii systemowej. Badanie to zostało wskazane w zleceniu MZ oraz w otrzymanej przez Agencję opinii eksperta klinicznego oraz zostało odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, w związku z czym zostało opisane w niniejszym opracowaniu.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wnioski nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Afinitor. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję, relację korzyści do ryzyka stosowania leku określili jako: „Korzyść umiarkowana, ryzyko niewielkie. Brak innych, dobrze udokumentowanych, opcji leczenia systemowego” – dr n. med. W. Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

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. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych, można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 cykli (90 dni) terapii wynosi: 50 624,73 (brutto). [REDACTED]

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się dwa tańsze odpowiedniki zawierające substancję czynną everolimus: 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)). Ich koszty (oszacowane na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.) przedstawiono poniżej:

- Everolimus Accord (10 mg, 30 tab.) CHB = 8 505,00 PLN, co daje za trzy opakowania/3 miesiące terapii **25 515,00 PLN brutto**;

- Everolimus Stada (10 mg, 30 tab.) CHB = 5 148,36 PLN, co daje za trzy opakowania/3 miesiące terapii **15 445,08 PLN brutto**.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

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

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie:

- wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ - [REDACTED] PLN brutto;
- według obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.) - 2 343 738 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia 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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15.06.2020 r., znak PLD.4530.1574.2020.1.SG (data wpływu do Agencji 15.06.2020 r.), 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 10 mg, 30 tabl., we wskazaniu: oponiakowatość (ICD-10: D32.9) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- nerwiaki obu nerwów VIII. Glejak rdzenia przedłużonego. ZUBROD 2;
- stan po trzykrotnym zabiegu operacyjnym i wielokrotnej radioterapii. Progresja;
- neurofibromatoza NF2;
- planuje się leczenie PRRT (Lutet 177) z zastosowaniem inhibitora szlaku mTOR (ewerolimus).

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

Oponiaki (ang. *meningiomas*) to jedne z najczęstszych nowotworów mózgu. Stanowią około 1/3 pierwotnych guzów wewnątrzczaszkowych (klasyfikacja ICD10: 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. Występują częściej u kobiet. 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.

Źródło: *Neurologia Merritta – tom 2, L. Rowland, 2005, ICD-10, PTOK 2013, zlecenie MZ.*

Przedmiotowe zlecenie dotyczy oponiakowatości (oponiaki mnogie) w przebiegu nerwiakowłókniakowatości (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.

Źródło: [https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/21.01.2015\\_nerwiakowlokniakowatosc\\_typu\\_2.pdf](https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/21.01.2015_nerwiakowlokniakowatosc_typu_2.pdf) – [data dostępu: 25.06.2020 r.]

#### Epidemiologia

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 NF2. Ponad 90% guzów umiejscowionych jest wewnątrzczaszkowo, a 10% wewnątrz kanału kręgowego.

Źródło: <http://www.dynamed.com/topics/dmp~AN~T116926/Meningioma#Epidemiology> – [data dostępu: 01.03.2018 r.]

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

Źródło: [https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/21.01.2015\\_nerwiakowlokniakowatosc\\_typu\\_2.pdf](https://sknnd.wum.edu.pl/sites/sknnd.wum.edu.pl/files/21.01.2015_nerwiakowlokniakowatosc_typu_2.pdf) – [data dostępu: 26.06.2020 r.]

#### Rokowanie

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

Jeśli nie rosną i nie uciskają okolicznych struktur nie ma konieczności ich usuwania. W przypadku rosnących guzów konieczne jest ich doszczętne usunięcie. Możliwe wówczas jest odnowienie się zmiany, więc pacjenci



poddawani są regularnym kontrolom przez wiele lat i w razie konieczności kwalifikowani na kolejne zabiegi operacyjne.

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

Źródło: <http://nowotwory.org/oponiak-mozgu> [data dostępu 01.07.2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii eksperta klinicznego ankietowanego przez Agencję. Przedstawiona w niniejszym opracowaniu opinia eksperta została przygotowana 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 eksperta klinicznego

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	dr n. med. Wiesław Bał Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie – Gliwice
Przedwczesny zgon	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X
Niezdolność do pracy	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X
Obniżenie jakości życia	X

Jako uzasadnienie ekspert wskazał: „Wymieniono powyżej objawy zaawansowanego procesu nowotworowego w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.”

## 2.3. Oceniana technologia

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

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Afinitor (ewerolimus)
Wnioskowane wskazanie	oponiakowość (ICD-10: D32.9) Zgodnie z dodatkowymi informacjami przedstawionymi w przedmiotowym wniosku dotyczy on oponiakowości w przebiegu neurofibromatozy typu 2.
Wskazania zarejestrowane	Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych - Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. Nowotwory neuroendokrynne trzustki - Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego lub płuc - Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopeń G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym Rak nerkowokomórkowy - Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).
Wnioskowane dawkowanie	10 mg raz na dobę
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 cykle (3 miesiące)

Wnioskowane wskazanie nie obejmuje wskazań zarejestrowanych ocenianego leku (off-label)

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania ewerolimus w leczeniu oponiakowości wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.06.2020 r. 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 oponiakami	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	Ewerolimus	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	dowolny	niezgodny z tym wskazanym w kryteriach włączenia
Punkty końcowe (O)	Punkty końcowe dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	Oceniające parametry farmakokinetyczne i farmakodynamiczne
Rodzaj badania (S)	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne;</li> <li>badania RCT z grupą kontrolną;</li> <li>badania nie-RCT;</li> <li>doniesienia konferencyjne prezentujące dodatkowe/uaktualnione wyniki badań opublikowanych, nie uwzględnione w publikacjach pełnotekstowych;</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście;</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim;</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu;</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia;</li> </ul>

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W żadnym z odnalezionych badań nie przedstawiono danych dotyczących skuteczności leczenia oponiakowości (oponiaki mnogie) występującej w przebiegu nerwiakowłóknikowości (neurofibromatoza NF2), za pomocą ewerolimusu, stosowanego w połączeniu z terapią radionuklidową receptora peptydowego (z użyciem Lutet 177) – terapia planowana do zastosowania w ocenianym przypadku.

W związku z powyższym w raporcie przedstawiono wyniki innych badań w których badano zastosowanie ewerolimusu u pacjentów z oponiakami.

Do niniejszego opracowania włączono 3 badania: CEVOREM Trial (Graillon 2020) – jednoramienne badanie kliniczne II fazy (ewerolimus + oktreotyd LAR), Cardona 2019 – retrospektywne badanie porównawcze (ewerolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacizumab i sunitynib → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab) oraz publikację Shih 2016 - jednoramienne badanie kliniczne II fazy (ewerolimus + bewacizumab). W wszystkich badaniach włączono pacjentów z oponiakami po niepowodzeniu leczenia chirurgicznego i za pomocą radioterapii.

Tabela 4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>CEVOREM Trial (Graillon 2020)</p> <p>www.clinicaltrials.gov (NCT02333565)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Assistance Publique-Hopitaux de Marseille, przy wsparciu French National Cancer Institute funding (PHRCK 2013)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Jeden z autorów (A. Idbaih) wskazał na udział w grantach sponsorowanych przez: Carthera, Sanofi, Transgene, Air Liquide, and Leo Pharma.</p> <p>Brak potencjalnych konfliktów interesów u pozostałych autorów.</p>	<p>- prospektywne, wieloośrodkowe (2 ośrodki), jednoramienne badanie open-label II fazy;</p> <p>- okres obserwacji: 1 rok z możliwym przedłużeniem do 3 lat w przypadku uzyskania stabilizacji choroby;</p> <p>- w momencie zbierania danych mediana <i>follow-up</i> wynosiła 21 miesięcy, 1 pacjent kontynuował terapię.</p> <p>Interwencja:</p> <p>- ewerolimus + oktreotyd LAR ewerolimus podawany doustnie (tabletki) codziennie w dawce 10 mg. W przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych dawkę można było obniżyć do 5 mg;</p> <p>oktreotyd LAR w dawce 30 mg podawany za pomocą zastrzyków domięśniowo raz na miesiąc;</p> <p>- ocena kliniczna pacjentów była wykonywana co miesiąc. Badanie MRI centralnego układu nerwowego (CUN) wykonywano co 3 miesiące, do wystąpienia progresji.</p> <p>- leki podawano do wystąpienia progresji choroby.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>wynik w skali Karnofsky'ego <math>\geq 50\%</math>;</li> <li>histologicznie potwierdzony opiniak stopnia I, II lub III;</li> <li>niekwalifikowanie się do leczenia operacyjnego/radioterapii;</li> <li>postęp choroby potwierdzony 2 badaniami MRI – wzrost powierzchni 2D guza o <math>\geq 5\%</math> po 3 miesiącach i o <math>\geq 10\%</math> po 6 miesiącach;</li> <li>pacjenci mogli wcześniej być leczeni za pomocą terapii systemowej;</li> <li>przewidywany czas życia <math>&gt; 3</math> miesięcy;</li> <li>prawidłowe wartości parametrów markerów: wątroby, nerek i hematologicznych</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 20 (9 mężczyzn i 11 kobiet), u których występowało 35 oponiaków:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>2 z nowotworem w I stopniu zaawansowania;</li> <li>10 z nowotworem w II stopniu zaawansowania;</li> <li>8 z nowotworem w III stopniu zaawansowania.</li> </ul> <p>5 pacjentów stosowało wcześniej terapię systemową: hydroksymocznik, temozolomid, bewacyzumab, INF<math>\alpha</math>.</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>6 miesięczne przeżycie wolne od progresji (PFS6), zgodnie z kryteriami RANO, w populacji <i>intention-to-treat</i> (ITT);</li> </ul> <p>Przy oczekiwaniach dla tego typu populacji PFS6 wynoszącym 10% (zakres 1-20%), hipoteza badania zakładała uzyskanie 40% za pomocą stosowanej terapii (ewerolimus + oktreotyd)</p> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>mediana PFS;</li> <li>12 miesięczne przeżycie wolne od progresji (PFS12);</li> <li>6 miesięczne przeżycie całkowite (OS6);</li> <li>12 miesięczne przeżycie całkowite (OS12);</li> <li>bezpieczeństwo;</li> </ul>
<p>Cardona 2019</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>Foundation for Clinical and Applied Cancer Research - FICMAC (Bogota, Colombia) – grant 011-2017SD dla Andre's F. Cardona</p> <p>Sponsorzy nie mieli wpływu na: projektowanie badania, zbieranie i analizę danych, decyzję o publikacji i przygotowanie manuskryptu publikacji.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>Dr. Cardona wskazał na udział w grantach i innych formach finansowania od: Merck Sharp &amp; Dohme, Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb and The Foundation for Clinical and</p>	<p>- retrospektywne, dwuramienne, wieloośrodkowe (2 ośrodki) badanie porównawcze;</p> <p>- uwzględniono dane z okresu: grudzień 2011 r.-styczeń 2016 r.;</p> <p>- w badaniu uwzględniono następujące schematy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ewerolimus + oktreotyd LAR → sunityn b → bewacyzumab;</li> <li>vs</li> <li>sunityn b → ewerolimus + oktreotyd LAR → bewacyzumab.</li> </ul> <p>W opracowaniu przedstawiono wyniki opublikowane po zakończeniu I linii leczenia systemowego uwzględnionego w badaniu (ewerolimus + oktreotyd LAR vs sunitynib);</p> <p>- ewerolimus podawany doustnie (tabletki) codziennie w dawce 10 mg + oktreotyd LAR w dawce 30 mg podawany za pomocą zastrzyków domięśniowo raz na 28 dni;</p> <p>- sunitynib podawany doustnie (tabletki) codziennie w dawce 50 mg w dniach 1-28 cyklu trwającego 42 dni;</p> <p>- bewacyzumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg podawany co 2 tygodnie;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>diagnoza potwierdzona radiologicznie nawracających / postępujących, agresywnych oponiaków;</li> <li>wcześniejsze leczenie chirurgiczne i/lub radiologiczne;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 31</p> <p>Leczenie I linii w ramach badania:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>grupa ewerolimus lub ewerolimus+ oktreotyd LAR n = 19 (61,3%);</li> <li>grupa sunityn b n = 11 (35,5%)</li> </ul> <p>1 z pacjentów przed rozpoczęciem leczenia systemowego w ramach badania był leczony nieskutecznie za pomocą hydroksymocznika i imatynibu.</p> <p>W momencie wcięż było kontynuowane leczenie 1 linii.</p>	<p>W badaniu nie wskazano pierwszorzędowego punktu końcowego.</p> <p>Oceniano następujące parametry:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>OS;</li> <li>PFS;</li> <li>bezpieczeństwo;</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Applied Cancer Research – FICMAC, Pfizer, Astra Zeneca, Celldex, Novartis, Eli Lilly.</p> <p>Dr. Arrieta wskazał na udział w grantach i innych formach finansowania od: Pfizer, Astra Zeneca, Boehringer Ingelheim, Lilly, Merck, Bristol Myers Squibb, Roche.</p>	<p>- przejście do kolejnej linii następowało po wystąpieniu progresji choroby lub toksyczności;</p> <p>- ocena kliniczna pacjentów była wykonywana co 3 tygodnie. Badanie MRI wykonywano co 8 tygodni;</p> <p>- ocena odpowiedzi na leczenie była wykonywana zgodnie z kryteriami <i>Radiologic Assessment in Neuro-Oncology</i> (RANO)</p>		
<p>Shih 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>brak danych</p> <p><u>Konflikt interesów:</u></p> <p>brak danych</p>	<p>- jednoramienne, wieloośrodkowe (9 ośrodków) badanie open-label II fazy;</p> <p>Interwencja: ewerolimus + bewacyzumab:</p> <p>- ewerolimus podawany doustnie (tabletki) codziennie w dawce 10 mg. Dopuszczano 2 redukcje dawki – do 5 mg codziennie i do 5 mg co drugi dzień.</p> <p>- bewacyzumab podawany dożylnie w dawce 10 mg/kg podawany co 2 tygodnie;</p> <p>- pacjenci, którzy przerywali leczenie z powodu toksyczności ewerolimus, mogli kontynuować terapię bewacyzumabem do czasu zaobserwowania progresji nowotworu oraz jeżeli nie występowały objawy powiązane z chorobą nowotworową;</p> <p>- ocena odpowiedzi na leczenie była dokonywana po 2 cyklach leczenia (8 tygodni) – badanie MRI;</p> <p>- leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby (ocenianej za pomocą MRI) lub nieakceptowalnej toksyczności terapii;</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>\geq 18</math> lat;</li> <li>• występowanie objawowych, postępujących lub nawrotowych oponiaków w stopniu zaawansowania I, II lub III według klasyfikacji WHO;</li> <li>• pacjenci mogli wcześniej otrzymać 1 linię terapii systemowej;</li> <li>• jeżeli było to możliwe, pacjenci musieli być wcześniej leczeni operacyjnie i/lub za pomocą radioterapii;</li> <li>• leczenie operacyjne musiało być przeprowadzone minimum 4 tygodnie, a radioterapia 2 tygodnie, przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania;</li> <li>• - możliwość wykonania pomiaru rozmiaru guza;</li> <li>• ECOG: 0-2;</li> <li>• prawidłowe wartości parametrów markerów: wątroby, nerek i hematologicznych;</li> <li>• umiejętności polykania i niezwracania całych tabletek;</li> <li>• wcześniejsza terapia za pomocą niezarejestrowanych lub eksperymentalnych terapii musiała być zakończona minimum 4 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia w ramach badania.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wcześniejsza terapia za pomocą bewacyzumabu, innymi lekami antyangiogenicznymi lub inhibitorami mTOR;</li> <li>• ciąża.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <p>N = 17</p> <p>I stopień wg. WHO (łagodny) – 4 (24%);</p> <p>II stopień wg. WHO (nietypowy) – 7 (41%);</p> <p>III stopień wg. WHO (złośliwy) – 5 (29%);</p> <p>nieudokumentowany – 1 (6%);</p> <p>- 3 pacjentów (18%) przeszło kompletną resekcję guza, po której nastąpił nawrót choroby;</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• PFS;</li> </ul> <p><u>Pozostałe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• OS;</li> <li>• bezpieczeństwo;</li> </ul>

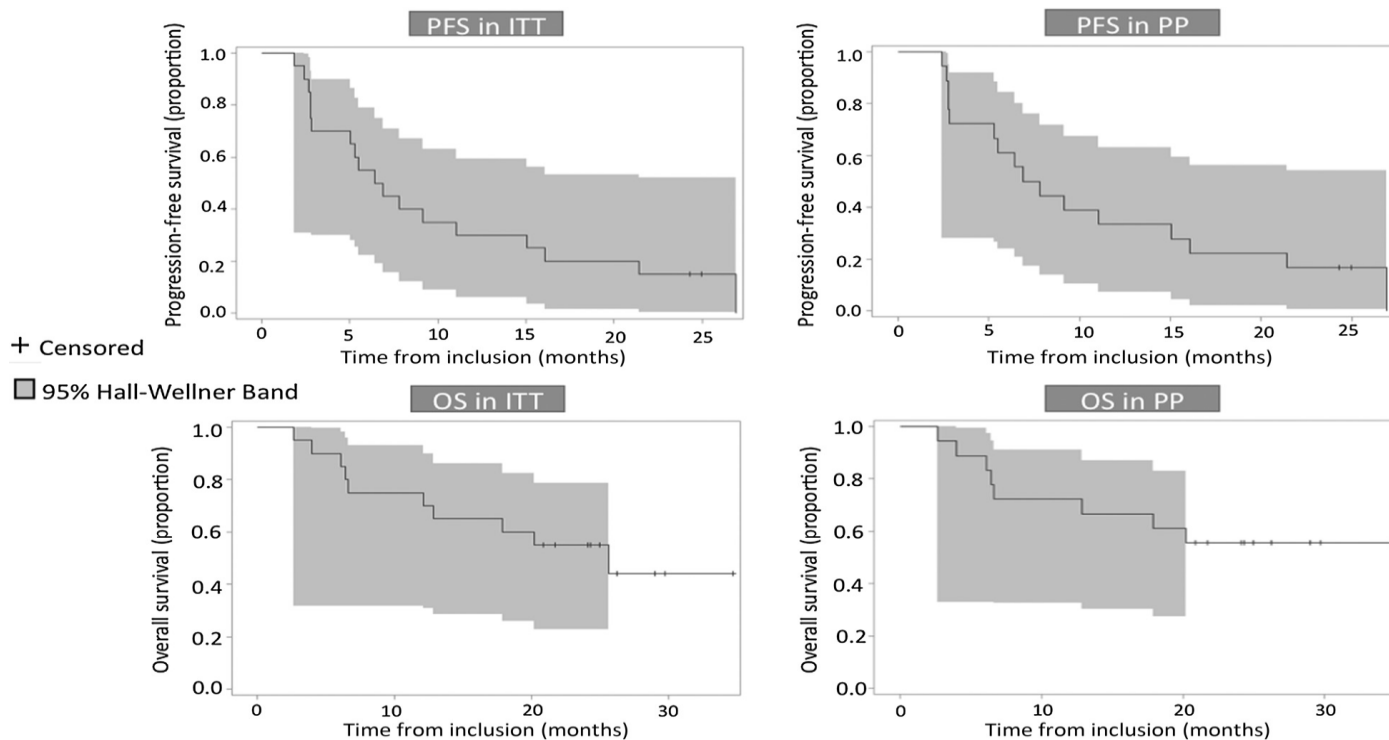
Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1 pacjent (6%) nie mógł mieć przeprowadzonej resekcji, ze względu na lokalizację guza;</li> <li>- 13 pacjentów (76%) przeszło częściową resekcję guza;</li> <li>- 12 pacjentów (70%) przeszło radioterapię;</li> <li>- 10 pacjentów (59%) było leczonych za pomocą radiochirurgii;</li> </ul>	

### Ograniczenia badań i analizy:

- 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 nerwiakowłókniakowatości typu 2);
- we włączonych badaniach brak wyników dotyczących OS i PFS dla zastosowania analizowanych schematów leczenia, w których wykorzystano ewerolimus, w populacji pacjentów z oponiakowatością w przebiegu nerwiakowłókniakowatości 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 czym na ich podstawie nie jest możliwe wnioskowanie na temat skuteczności i bezpieczeństwa leczenia I linii terapii systemowej. Badanie to zostało wskazane w: zleceniu MZ i otrzymanej przez Agencję opinii eksperta klinicznego oraz zostało odnalezione w ramach przeglądu systematycznego, w związku z czym zostało opisane w niniejszym opracowaniu.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Graillon 2020 – skuteczność schematu ewerolimus + oktreotyd LAR



Rysunek 1. Krzywe Kaplan-Meier dla PFS i OS w populacji ITT i PP

W badaniu CEVOREM Trial mediana liczby cykli leczenia (schemat everolimus + oktreotyd LAR) wynosiła 7 cykli (7 miesięcy), natomiast łącznie podano 190 cykli leczenia. W populacji ITT (N=20):

- PFS6 - 55% pacjentów (95%CI: 31,3-73,5);
- PFS12 – 30% pacjentów (95%CI: 12,2-50,1);
- mediana PFS – 6,6 miesiąca (95%CI: 2,7-15,0);
- OS6 – 90% pacjentów (95%CI: 65,6-97,4);
- OS12 – 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:

- PFS6 – 61,1% pacjentów (95%CI: 35,3-79,2);
- PFS12 – 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).

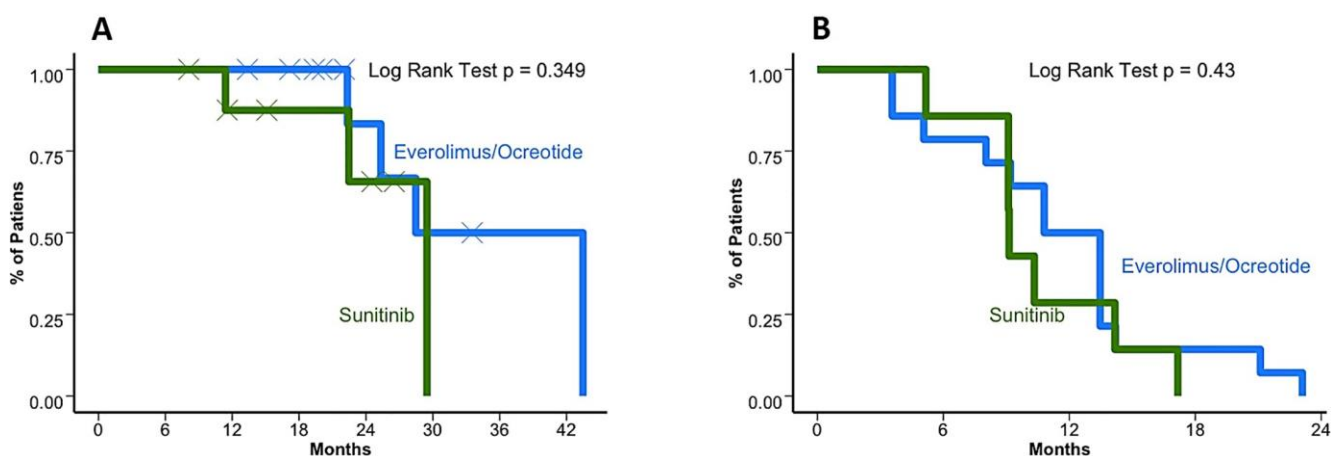
Średnie tempo wzrostu guza po 3 miesiącach obserwacji przed rozpoczęciem terapii wynosiło 43,5% (mediana 16,6%), natomiast po 6 miesiącach obserwacji 49% (mediana 19,2%).

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 nerwiakowłókniałości 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 (everolimus + oktreotyd LAR → sunitynib → bewacizumab vs. sunitynib → everolimus + oktreotyd LAR → bewacizumab)

Przedstawiono wyniki dla pacjentów, którzy w ramach badania zakończyli 1 linię terapii.



Rysunek 2. A – Krzywe Kaplan-Meier dla OS u pacjentów leczonych w 1 linii leczenia za pomocą terapii everolimus+oktreotyd LAR lub sunitynibem. B - Krzywe Kaplan-Meier dla PFS u pacjentów leczonych w 1 linii leczenia za pomocą terapii everolimus+ oktreotyd LAR lub sunitynibem.

Mediana PFS wynosiła ( $p=0,43$ ):

- 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 ( $p=0,349$ ):

- 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.

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 – skuteczność (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).

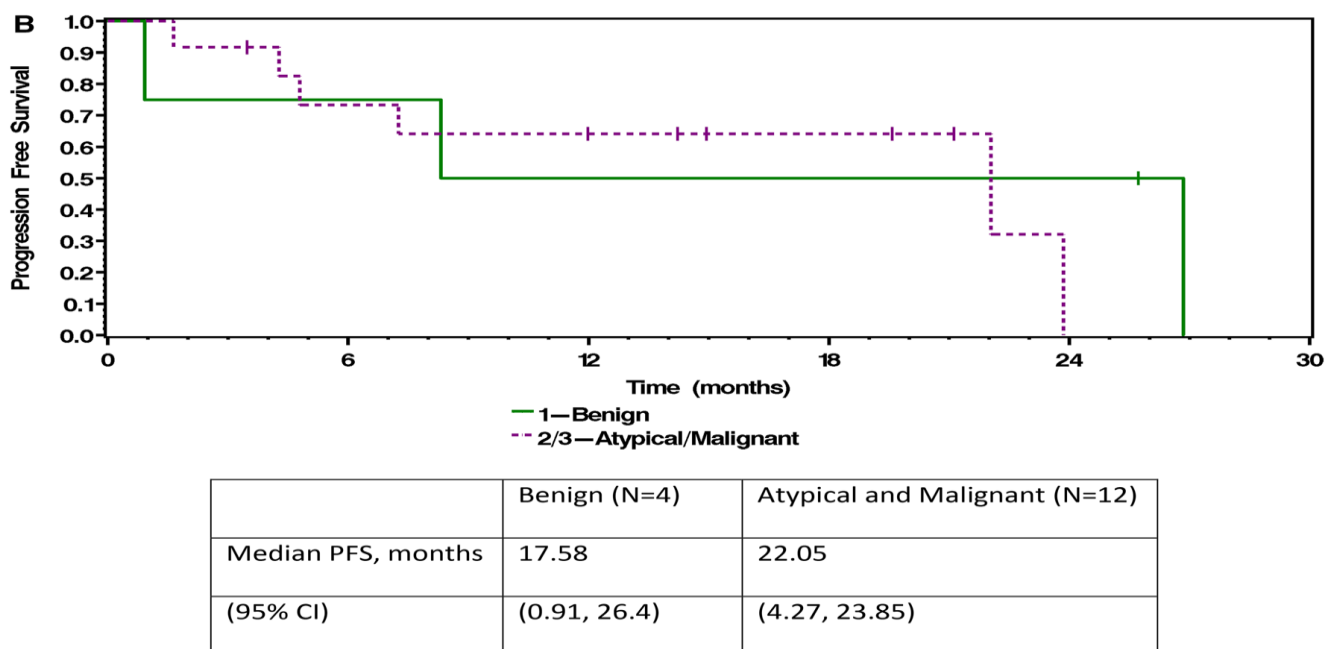
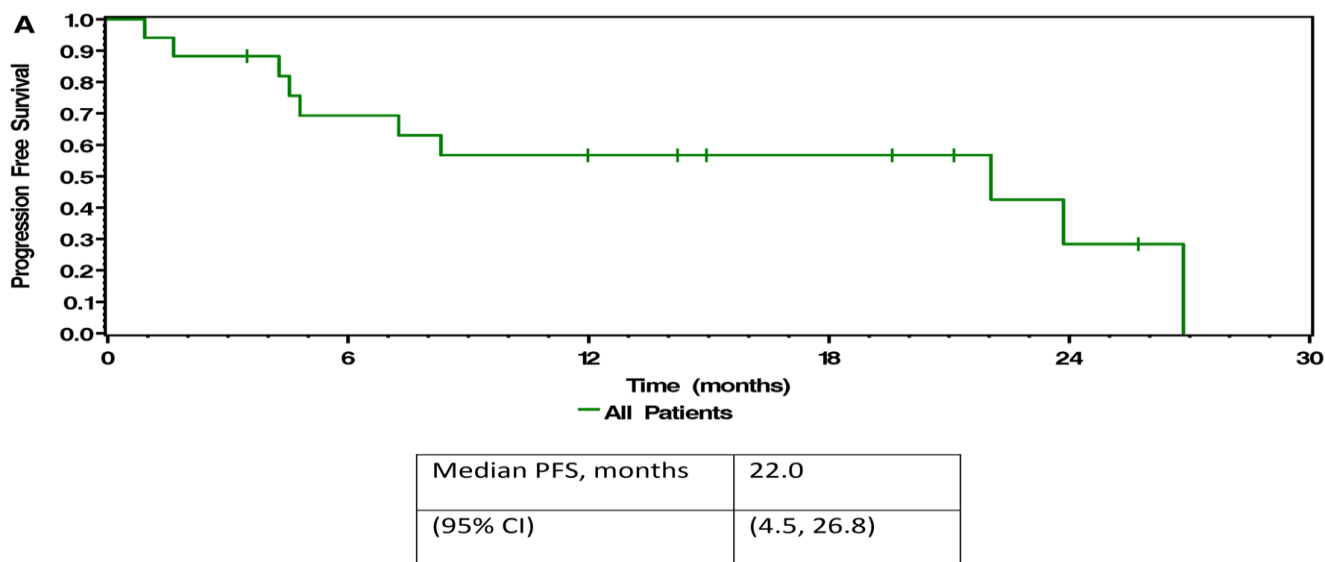
Po medianie *follow-up* trwającej 20 miesięcy (zakres 4-31 miesięcy), mediana PFS wynosiła 22 miesiące (95%CI: 4,5-26,8 miesiąca).

- PFS6 – 69% pacjentów;
- PFS12 – 57% pacjentów;
- PFS18 – 57% pacjentów;

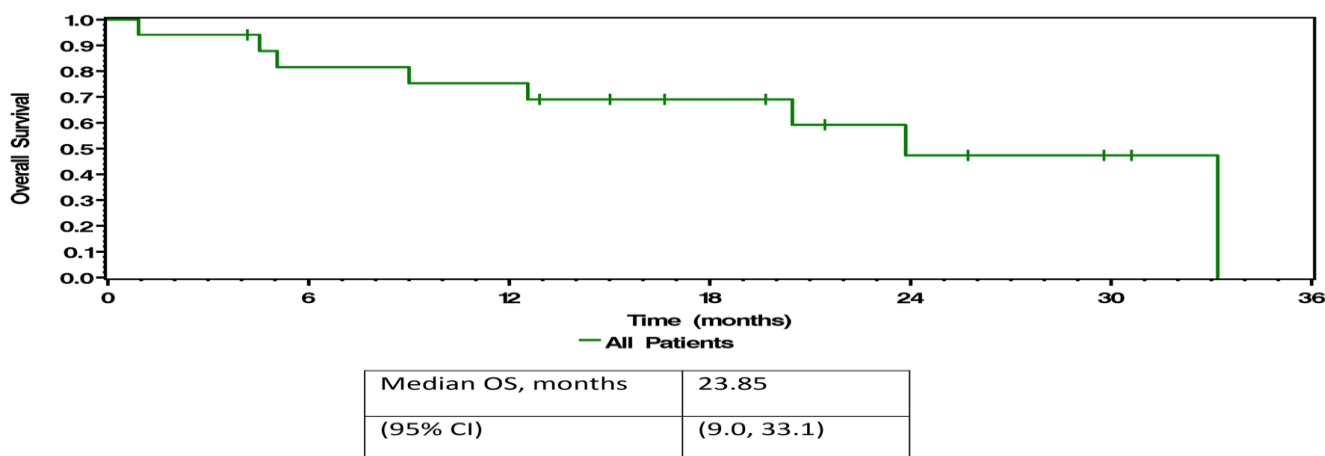
Pacjenci z oponiakami w stopniu zaawansowania II/III wg. WHO mieli dłuższy PFS niż pacjenci z oponiakami w stopniu zaawansowania I wg. WHO: 22 vs 17,5 miesięcy.

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





Rysunek 3. A - PFS, B - PFS zgodnie z stopniem zaawansowania nowotworu wg. WHO



Rysunek 4. mediana OS

Graillon 2020 – bezpieczeństwo (ewerolimus + oktreotyd LAR)**Tabela 5. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs) [Graillon 2020]**

Zdarzenie niepożądane	N=20			
	AEs ogółem n (%)	AEs stopnia 3 n	AEs stopnia 4 n	przerwanie terapii
Zapalenie jamy ustnej	11 (55)	3	0	1 – oba leki
Astenia, zmęczenie	9 (45)	1	0	1 – ewerolimus
Ból brzucha, biegunka	8 (40)	0	0	0
Hipercholesterolemia	9 (45)	0	0	0
Wysypka skórna	6 (30)	0	0	0
Hipertriglicydemia	6 (30)	1	0	0
Hiperglikemia, cukrzyca	5 (25)	0	0	0
Wzrost ASAT ALAT	4 (20)	0	0	0
Nudności i wymioty	3 (15)	0	0	0
Neutropenia	3 (15)	0	1	0
Pneumopatia	1 (5)	1	0	0
Kamica żółciowa	1 (5)	1	0	1 - oktreotyd LAR

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

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)**Tabela 6. Wyniki analizy bezpieczeństwa – zdarzenia niepożądane (AEs) [Shih 2016]**

Zdarzenie niepożądane	N=17			
	AEs stopnia 1 n (%)	AEs stopnia 2 n (%)	AEs stopnia 3 n (%)	AEs ogółem n (%)
hematologiczne				
Trombocytopenia	7 (41)	1 (12)	1 (6)	9 (53)
Anemia	5 (29)	1 (6)	0	6 (35)
Leukopenia	2 (12)	0	0	2 (12)
Neutropenia	1 (6)	1 (6)	0	2 (12)
niehematologiczne				
Hipercholesterolemia	2 (24)	4 (24)	1 (6)	9 (53)
Zapalenie błon śluzowych	2 (29)	2 (24)	0	0 (53)

Zdarzenie niepożądane	N=17			
	AEs stopnia 1 n (%)	AEs stopnia 2 n (%)	AEs stopnia 3 n (%)	AEs ogółem n (%)
Zmęczenie	6 (35)	1 (6)	1 (6)	38(47)
Białkomocz	0	4 (24)	2 (12)	6 (35)
Hipertriglicydemia	3 (18)	2 (12)	1 (6)	6 (35)
Wysypka / złuszczenie	2 (12)	3 (18)	1 (6)	6 (35)
Biegunka	4 (24)	1 (6)	1 (6)	6 (35)
Nadciśnienie	1 (6)	3 (18)	1 (6)	5 (29)
Obrzęk kończyn	1 (6)	2 (24)	0	5 (29)
Wymioty	1 (12)	1 (6)	1 (6)	4 (24)
Anoreksja	3 (18)	1 (6)	0	4 (24)
Nudności	3 (18)	1 (6)	0	4 (24)
Hiperglikemia	1 (6)	2 (12)	0	3 (18)
Ból jamy ustnej	1 (6)	2 (12)	0	3 (18)
Krwawienie z nosa	2 (12)	1 (6)	0	3 (18)
Ból głowy	2 (12)	1 (6)	0	3 (18)
Ból stawów	2 (12)	1 (6)	0	3 (18)

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Jako badania oceniające skuteczność praktyczną ewerolimusu ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję wskazał publikacje Graillon 2020 i Cardona 2019, które zostały opisane w rozdziale 3.1 niniejszego opracowania.

### Informacje na podstawie ChPL

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

### Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego dnia 25.06.2020 r., nie odnaleziono komunikatów bezpieczeństwa na temat leku Afinitor na stronach URPL, EMA i FDA.

## **4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

Wskazanie, którego dotyczy wniosek nie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Afinitor. Tym samym dla niniejszego wskazania EMA nie przeprowadziła oceny relacji korzyści do ryzyka.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. W. Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) relację korzyści do ryzyka stosowania leku określił jako: „Korzyść umiarkowana, ryzyko niewielkie. Brak innych, dobrze udokumentowanych, opcji leczenia systemowego”.

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 29.06.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
  - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
  - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
  - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
  - European Cancer Organisation: <https://www.europecancer.org/>;
  - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
  - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
  - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
  - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>;

International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC): <https://www.iaslc.org/>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne europejskie (EANO 2016) i polskie (PTOK 2013). Najważniejsze informacje z wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>EANO 2016 (Europa)</b> Konflikt interesów: zadeklarowano konflikt interesów</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia oponiaków.</p> <p>Postępowanie medyczne opisywanej choroby jest zależne od stopnia choroby, wieku pacjenta oraz umiejscowienia guza. Każdy przypadek powinien być rozpatrywany indywidualnie.</p> <p>Duża część bezobjawowych, przypadkowo wykrytych oponiaków (nieprzydzielonych do klasyfikacji WHO) może być wyleczona bez zastosowania aktywnego leczenia (<u>obserwacja</u> za pomocą corocznych badań kontrolnych i MRI) (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – C</i>)</p> <p><u>Operacja</u> jest postępowaniem pierwszego rzutu w leczeniu oponiaków objawowych oraz w przypadku potwierdzonego wzrostu guza, niezależnie od stopnia choroby. Celem operacji jest doszczętne usunięcie guza (<i>siła dowodów – II, siła rekomendacji – B</i>). Stopień resekcji powinien być potwierdzony przez MRI.</p> <p>I stopień wg WHO</p> <p><u>Radiochirurgia stereotaktyczna</u> lub frakcjonowana radioterapia stereotaktyczna jest zalecana w przypadkach małych oponiaków I stopnia, u osób starszych (&gt; 65 r.ż.) lub gdy resekcja guza była niekompletna (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – B</i>).</p> <p>Pacjenci z oponiakami I stopnia (wg WHO), którzy nie mogą być poddani operacji, mogą być leczeni frakcjonowaną radioterapią lub radiochirurgią (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – B</i>).</p> <p><u>W przypadku oponiaków I stopnia, farmakoterapia nie jest zalecana ze względu na niewystarczające dane kliniczne.</u></p> <p><u>II stopień wg WHO</u></p> <p>Operacja jest terapią pierwszego wyboru, której celem jest całkowite usunięcie guza (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – B</i>). U pacjentów z oponiakami II stopnia (wg WHO), u których nie udało się całkowicie usunąć guza w trakcie zabiegu chirurgicznego, powinna być zastosowana frakcjonowana radioterapia (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – C</i>). W przypadkach progresji, również powinna być zastosowana radioterapia (z lub bez drugiej operacji) (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – C</i>).</p> <p>W rekomendacji wspomniano o retrospektywnych oraz małych prospektywnych badaniach, w których oceniano stosowanie leków wśród pacjentów z oponiakami II i III stopnia wg WHO (hydroksymocznik, chemioterapia z cyklofosfamidem – doksorubicyną – winkrystyną, interferon alfa, octan magestroli, octan medroksyprogesteronu, oktretoid, pazyretyd, imatynib, erlotyn b, gefityn b, vatalanib, sunityn b oraz bewacyzumab). Najbardziej obiecujące substancje to: bewacyzumab, vatalanib, sunitynib. Zanim te substancje zostaną zastosowane w leczeniu oponiaków II i III stopnia, wyniki te muszą być potwierdzone w badaniach klinicznych. Farmakoterapia powinna być brana pod uwagę w leczeniu oponiaków w przypadkach progresji guzów II i III stopnia (<i>siła dowodów – IV, siła rekomendacji – C</i>).</p> <p><u>III stopień wg WHO</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Resekcja chirurgiczna powinna być w miarę jak najbardziej radykalna (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – C</i>), po której powinna być wykonana radioterapia frakcjonowana (<i>siła dowodów – III, siła rekomendacji – B</i>).</p> <p>Możliwość zastosowania farmakoterapii, wciąż pozostaje na etapie badań (<i>siła dowodów – IV, siła rekomendacji – C</i>), a liczba dowodów dot. oceny skuteczności leków w leczeniu oponiaka III stopnia jest ograniczona.</p> <p><u>Stopień oponiaków mózgu, według skali WHO:</u></p> <p><i>I – niski wskaźnik mitotyczny (mniej niż 4-10 na HPF ang. high power fields), brak śladów inwazji mózgu, istnieje 9 podtypów</i></p> <p><i>II – umiarkowany wskaźnik mitotyczny (4-19 na HPF ang. high power fields) lub ślady inwazji mózgu lub 3 z 5 poniższych patologii: spontaniczna martwica, nieschematyczny rozrost komórek, małe komórki, wysoka ilość komórek, widoczne jądra komórkowe</i></p> <p><i>III – wysoki wskaźnik mitotyczny (powyżej 20 na HPF ang. high power fields) lub poniższe patologie: oponiak brodawkowy lub rombowy.</i></p> <p><u>Siła dowodów:</u></p> <p><i>I – dowody pochodzące z prospektywnych, randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych.</i></p> <p><i>II – dowody pochodzące z badań prospektywnych, włączając badania obserwacyjne, badania kohortowe oraz opisów przypadków</i></p> <p><i>III – dowody pochodzące z badań retrospektywnych</i></p> <p><i>IV – dowody pochodzące z niekontrolowanych serii przypadków, opisów przypadków i opinii ekspertów</i></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p><i>A – wymaga jednego lub więcej badań klasy I, lub przynajmniej dwa badania klasy II</i></p> <p><i>B – wymaga jednego lub więcej badań klasy II, lub dużą ilość badań klasy III</i></p> <p><i>C – wymaga dwa lub więcej badań klasy III</i></p> <p><i>Nie podano źródeł finansowania.</i></p>
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b> Konflikt interesów: brak informacji</p>	<p>Wytyczne dotyczące leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego</p> <p>Chirurgiczne usunięcie oponiaka jest jedynym i wystarczającym leczeniem u większości chorych. Całkowite usunięcie oponiaka osiąga się tylko przez usunięcie guza wraz z przyczepem i zajęta przez nowotwór kością w okolicy przyczepu. Przy dużym ryzyku istotnego pogorszenia stanu neurologicznego dopuszczalna jest rezygnacja z doszczętności chirurgicznej i wykorzystanie celowanej radioterapii w celu kontroli rozrostu pozostawionej części oponiaka. Po wycięciu łagodnych oponiaków chorzy nie wymagają uzupełniającej radioterapii, natomiast konieczna jest wieloletnia obserwacja kliniczna.</p> <p>Radioterapia jest wskazana w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- oponiaków anaplastycznych i złośliwych</li> <li>- oponiaków atypowych</li> <li>- łagodnych oponiaków po niedoszczętej resekcji w okolicy podstawy czaszki.</li> </ul> <p>W oponiakach łagodnych i atypowych stosuje się dawkę 55 Gy, dawkę frakcyjną 1,8Gy. W przypadku oponiaków złośliwych podaje się dawkę 60 Gy w 30 frakcjach z redukcją pola po 50Gy, dawka frakcyjna 2 Gy. W zależności od wielkości i lokalizacji oponiaka, należy rozważyć zastosowanie technik stereotaktycznych (SRCH lub SRF).</p> <p><i>Nie podano informacji o sile zaleceń.</i></p> <p><i>Nie podano źródeł finansowania.</i></p>

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.

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 rozważać jedynie w przypadkach, gdy dalsze leczenie chirurgiczne lub radioterapia nie są możliwe.

Żadna z rekomendacji nie odnosi się do leczenia oponiakowości występującej w przebiegu neurofibromatozy typu 2.

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. W. Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej), jako terapię alternatywną, którą można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej, wskazał: „Radioterapia, leczenie chirurgiczne, po wyczerpaniu powyższych – leczenie objawowe”. Wymienione przez eksperta metody aktywnego leczenia zostały wcześniej zastosowane u pacjenta (zgodnie z informacją z analizowanego zlecenia: „stan po trzykrotnym zabiegu operacyjnym i wielokrotnej radioterapii”).

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. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## 6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, można stwierdzić, iż we wnioskowanym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej.

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.

W załączonym do zlecenia wniosku wskazano wartość netto 3 cykli (odpowiadających 3 miesiącom) terapii ewerolimusem (3 opakowania po 30 tabletek á 10 mg). Dawkowanie wg wniosku obejmuje „10 mg raz na dobę”.<sup>1</sup>

Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w okresie 3 miesięcy terapii.

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Afinitor, który jest aktualnie refundowany 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)”.

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Afinitor**

z	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 3 miesięcy (90 dni) terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r	15 624,92 <sup>B</sup>	46 874,76 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3 miesięcy (90 dni) terapii wynosi: ██████████ PLN brutto. Koszt ten wyliczony na podstawie obwieszczenia MZ wynosi: 46 874,76 PLN brutto.

Aktualnie na liście leków refundowanych znajdują się dwa tańsze<sup>2</sup> 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)). Ich koszty (oszacowane na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r.) przedstawiono poniżej:

- Everolimus Accord (10 mg, 30 tab.) CHB = 8 505,00 PLN, co daje za trzy opakowania/3 miesiące terapii **25 515,00 PLN brutto**;

- Everolimus Stada (10 mg, 30 tab.) CHB = 5 148,36 PLN, co daje za trzy opakowania/3 miesiące terapii **15 445,08 PLN brutto**.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych kosztów terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

<sup>1</sup> Wnioskowane wskazanie jest wskazaniem *off-label* i w związku z tym nie porównywano dawkowania ze zlecenia z dawkowaniem wg ChPL Afinitor.

<sup>2</sup> Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dn. 18.02.2020 r., na liście leków refundowanych znajduje się również produkt leczniczy Votubia zawierający substancję czynną ewerolimus (refundowany w ramach programu lekowego B.89. Leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) ICD-10: Q85.1). W związku z tym, iż CHB produktu leczniczego Votubia (10 mg, 30 tabl.) jest wyższa niż CHB produktu Afinitor, nie został on uwzględniony w szacowaniu konkurencyjności cenowej.



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

Ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję (dr n. med. W. Bał, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie: 50.

**Tabela 9. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej**

Źródła danych	Koszt 3 miesięcy (90 dni) brutto terapii w populacji docelowej [PLN] na 50 pacjentów
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████
według obwieszczenia MZ z dn. 18.02.2020 r	2 343 738,0

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 50 pacjentów przez 3 miesiące (90 dni) wyniesie:

- wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ - ██████████ PLN brutto;
- według obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.) - 2 343 738 PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia 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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Graillon 2020 T. Graillon, M. Sanson, C. Campello, Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial, Published OnlineFirst January 22, 2020; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-2109
- Cardona 2019 Cardona AF, Ruiz-Patiño A, Zatarain-Barro'n ZL, Hakim F, Jime'nez E, Meji'a JA, et al. (2019) Systemic management of malignant meningiomas: A comparative survival and molecular marker analysis between Octreotide in combination with Everolimus and Sunitinib. PLoS ONE 14(6): e0217340. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217340>
- Shih 2016 KC. Shih, S. Chowdhary, P. Rosenblatt, A phase II trial of bevacizumab and everolimus as treatment for patients with refractory, progressive intracranial meningioma, Clinical Trial, J Neurooncol. 2016 Sep;129(2):281-8. doi: 10.1007/s11060-016-2172-3. Epub 2016 Jun 16.

### Rekomendacje kliniczne

- EANO 2016 R. Goldbrunner, G. Minniti, M. Preusser, M. Jenkinson, K. Sallabanda, E. Houdart, A. von Deimling, P. Stavrinou, F. Lefranc, M. Lund-Johansen, E. Cohen-Jonathan Moyal, D. Brandsma, R. Henriksson, R. Soffiatti, M. Weller. EANO guidelines for the diagnosis and treatment of meningiomas. Lancet Oncol, 2016
- PTOK 2013 J. Fijuth, R. Dzadziszko, W. Biernat, B. Bobek-Billewicz, Wiesław B., M. Jarzab, M. Krzakowski, S. Nawrocki, T. Trojanowski. Nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, 2013, [http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK\\_2013\\_02\\_Nowotwory%20OUN.pdf](http://www.onkologia.zalaczenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_02_Nowotwory%20OUN.pdf)

### Pozostałe publikacje

- ChPL Afinitor Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA lub URPL, 2 kwietnia 2019)
- Chamberlain 2011 M. Chamberlain, J. Barnholtz-Sloan. Medical treatment of recurrent meningiomas. Expert-reviews, 2011
- Neurologia Merritta L. Rowland, T. Pedley. Neurologia Merritta – tom 2. 2005
- PEUS 2013 D. Peus, N. Newcomb, S. Hofer. Appraisal of the Karnofsky Performance Status and proposal of a simple algorithmic system for its evaluation. Medical Informatics and Decision Making, 2013

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
16	Search: ((Meningio*[Title/Abstract]) OR ("Meningioma"[Mesh])) AND (((((((Everolim*[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract])) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract])) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract])) OR (RAD 001[Title/Abstract])) OR (001, RAD[Title/Abstract])) OR (RAD001[Title/Abstract])) OR (Afinitor[Title/Abstract])) OR (Certican[Title/Abstract])) OR ("Everolimus"[Mesh]))	9
15	Search: (Meningio*[Title/Abstract]) OR ("Meningioma"[Mesh])	25,736
14	Search: Meningio*[Title/Abstract]	20,975
13	Search: "Meningioma"[Mesh] "Meningioma"[MeSH Terms]	19,192
12	Search: (((((((Everolim*[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract])) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract])) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract])) OR (RAD 001[Title/Abstract])) OR (001, RAD[Title/Abstract])) OR (RAD001[Title/Abstract])) OR (Afinitor[Title/Abstract])) OR (Certican[Title/Abstract])) OR ("Everolimus"[Mesh])	7,471
11	Search: (((((((Everolim*[Title/Abstract]) OR (SDZ RAD[Title/Abstract])) OR (RAD, SDZ[Title/Abstract])) OR (SDZ-RAD[Title/Abstract])) OR (RAD 001[Title/Abstract])) OR (001, RAD[Title/Abstract])) OR (RAD001[Title/Abstract])) OR (Afinitor[Title/Abstract])) OR (Certican[Title/Abstract])	6,749
10	Search: Certican[Title/Abstract]	71
9	Search: Afinitor[Title/Abstract]	58
8	Search: RAD001[Title/Abstract]	528
7	Search: 001, RAD[Title/Abstract]	9
6	Search: RAD 001[Title/Abstract]	33
5	Search: SDZ-RAD[Title/Abstract]	67
4	Search: RAD, SDZ[Title/Abstract]	67
3	Search: SDZ RAD[Title/Abstract]	67
2	Search: Everolim*[Title/Abstract] "everolim*" [Title/Abstract]	6,442
1	Search: "Everolimus"[Mesh]	4,678

Tabela 11. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Meningioma.ab,kw,ti.	14 987
2	Meningiomas.ab,kw,ti.	11 015
3	exp Meningioma/	15 875
4	1 OR 2 OR 3	19 357
5	exp everolimus/	25 458
6	everolimus .ab,kw,ti.	15 345
7	afinitor .ab,kw,ti.	140
8	5 OR 6 OR 7	28 762
9	4 AND 8	7

**Tabela 12. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 17.06.2020 r.)**

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Everolimus] explode all trees	1491
2	(Everolim*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4025
3	#1 OR #2	4025
4	MeSH descriptor: [Meningioma] explode all trees	63
5	(Meningio*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	233
6	#4 OR #5	233
7	#3 AND #6	4