



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

### Opinia Rady Przejrzystości

nr 8/2021 z dnia 11 stycznia 2021 roku

w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18)

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18).*

#### Uzasadnienie

##### Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

*Podany w zleceniu kod ICD-10: C18 oznacza nowotwór złośliwy jelita grubego, przy czym lekarz prowadzący wskazał dokładną lokalizację nowotworu, tj. zastawkę krętniczo-kątniczą. Wniosek dotyczy pacjentki w wieku 74 lat, u której w 2012 roku zdiagnozowany został zespół rakowiaka. Chora była leczona analogami somatostatyny, w latach 2013 i 2015 zastosowano leczenie izotopowe do uzyskania stabilizacji choroby, zaś w 2020 roku nastąpił masywny rozsiew do wątroby, otrzewnej, węzłów chłonnych i płuc. W badaniach biochemicznych notowane są prawidłowe wartości morfologii krwi, prób wątrobowych i nerkowych, a stan ogólny pacjentki jest dobry (ECOG 1).*

##### Skuteczność kliniczna i praktyczna

*Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem m TOR. Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany m.in. w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnnych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.*

*Efektywność ewerolimusu u chorych na zaawansowane, wysoko zróżnicowane (stopnia 1 lub 2), hormonalnie nieczynne nowotwory neuroendokrynnne układu pokarmowego lub płuc, ale bez wcześniejszego ani obecnego występowania aktywnych objawów związanych z zespołem rakowiaka, została oceniona w badaniu RADIANT-4. W grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ogółem wykazano statystycznie istotne dłuższe*



przeżycie wolne od progresji, zarówno w ocenie centralnej (HR=0,48; 95%CI: 0,35; 0,67;  $p<0,00001$ ), jak i ocenie badacza (HR=0,39; 95% CI: 0,28; 0,54;  $p<0,00001$ ). Wykazano również istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo u chorych na NET GI (HR=0,56; 95%CI: 0,37; 0,84) oraz w podgrupie stosującej wcześniej terapię analogami somatostatyny (HR=0,54; 95%CI: 0,32; 0,89). Dla przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany w żadnej z analizowanych grup. Wykazano redukcję ryzyka zgonu o 36% w grupie ewerolimusu względem placebo (HR=0,64; 95%CI: 0,40; 1,05;  $p=0,037$ ). W badaniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano odpowiedzi całkowitej. Odpowiedź częściową osiągnęło 2% pacjentów w grupie EVE oraz 1% pacjentów w grupie PLC, natomiast stabilizację choroby osiągnięto u 81% pacjentów w grupie EVE w porównaniu z 64% pacjentami w grupie PLC.

Z kolei w badaniu RADIANT-2 oceniano efektywność ewerolimusu podawanego z oktreotydem u pacjentów z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym powiązany z zespołem rakowiaka. Chorzy z ramienia placebo mieli możliwość przejścia na terapię ewerolimusem w ramach otwartej fazy przedłużonej. Nie zaprezentowano wyników z wyodrębnieniem danych dotyczących poszczególnych subpopulacji według umiejscowienia nowotworu. W publikacji Pavel ME 2011 stwierdzono, iż mediana czasu przeżycia wolnego od progresji była wyższa w grupie badanej (EWE + Oktreotyd LAR) względem grupy kontrolnej (PLC + Oktreotyd LAR) i na podstawie niezależnej oceny centralnej wynosiła odpowiednio 16,40 oraz 11,3 miesięcy. Zastosowanie ewerolimusu związane było z redukcją ryzyka progresji choroby o 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,59-1,00;  $p=0,026$ , wynik nieistotny statystycznie). Wynik analizy na podstawie lokalnej oceny badacza wynosił zaś odpowiednio 12,0 i 8,6 mies. Zastosowanie ewerolimusu związane było z redukcją ryzyka progresji choroby o 22% (HR=0,78; 95%CI: 0,62-0,98;  $p=0,018$ ; wynik istotny statystycznie). W świetle natomiast publikacji Pavel ME 2017 mediana przeżycia całkowitego była wyższa w grupie kontrolnej względem grupy badanej i wynosiła odpowiednio 35,2 i 29,2 mies. Zastosowanie ewerolimusu związane było ze wzrostem ryzyka zgonu o 17% (HR=1,17; 95%CI: 0,92-1,49; wynik nieistotny statystycznie). Dodatkowo przedstawiono dane dotyczące odsetka pacjentów z przeżyciem w kolejnych latach trwania badania – przeżycie całkowite było wyższe w grupie kontrolnej względem grupy badanej odpowiednio w pierwszym, drugim, trzecim i czwartym roku trwania badania.

#### Bezpieczeństwo stosowania

Przedstawione w ChPL podsumowanie profilu bezpieczeństwa, oparte na danych zgromadzonych od 2879 pacjentów biorących udział w 11 badaniach klinicznych, wskazuje, że najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 (częstość występowania od 1/100 do  $<1/10$ ) są: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie,

małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost ALT i AST, cukrzyca.

#### Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Afinitor została oceniona przez EMA na etapie rejestracji w przypadku hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności uznano, że w tym zakresie relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna. W odniesieniu do przypadków aktywności hormonalnej nowotworu taka ocena nie została przeprowadzona.

#### Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt wnioskowanej terapii jest dość wysoki [REDAKTOWANE]

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

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Należy jednak przyjąć, że może to dotyczyć niewielu pacjentów.

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

Wytyczne kliniczne dotyczące nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym (ze szczególnym uwzględnieniem obszaru końca jelita cienkiego oraz początku jelita grubego) zalecają stosowanie analogów somatostatyny, PRRT oraz ewerolimusu. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania PRRT i ewerolimusu w różnej kolejności oraz dodawania innych leków do terapii analogami somatostatyny – jest to uzależnione od dostępności terapii oraz stanu pacjenta. Z opisu dołączonego do zlecenia wynika, że u pacjentki zastosowano podstawowy schemat terapeutyczny i następną linię leczenia będzie stanowił ewerolimus. Dla ocenianej technologii lekowej komparatorem jest zatem najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

#### Główne przesłanki decyzji

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Afinitor w ocenianym wskazaniu, biorąc pod uwagę:

- pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego;

- *najnowsze wytyczne kliniczne, które w razie progresji po leczeniu analogami somatostatyny zalecają stosowanie ewerolimusu (jak NCCN 2020, ESMO 2020 czy ENETS 2016);*
- *dane kliniczne, które w przedstawionym przypadku mogą wskazywać na szansę uzyskania efektu zdrowotnego;*
- *niewielką populację docelową;*
- *brak alternatywnych sposobów leczenia.*

**Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), opracowania w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych nr: OT.422.171.2020 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18)”. Data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

*Dane zakreślone kolorem czarnym stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (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 2016 r., poz. 1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Novartis Europharm Limited.