



Opinia nr 5/2021

z dnia 13 stycznia 2021 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18), 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 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18) w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby mimo zastosowania analogów somatostatyny i leczenia izotopowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za **zasadne** finansowanie ze środków publicznych leku: Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18) w populacji pacjentów, u których nastąpiła progresja choroby mimo zastosowaniu analogów somatostatyny i leczenia izotopowego, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Należy podkreślić, że w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano dowodów naukowych odnoszących się do populacji docelowej w pełni zgodnej z wnioskiem, tj. pacjenci z nowotworem neuroendokrynym przewodu pokarmowego zlokalizowanym w zastawce krętniczo-kątniczej. Niemniej odnaleziono badanie RCT o akronimie RADIANT 4 dotyczące szerszej niż wnioskowana populacji docelowej – dorosłych pacjentów z hormonalnie nieczynnymi guzami neuroendokrynymi układu pokarmowego (GI) lub płuc, w którym ewerolimus (EVE) porównywano z placebo (PLC). Przy czym należy zaznaczyć, że badanie dotyczy populacji chorych bez wcześniejszego lub obecnego występowania aktywnych objawów związanych z zespołem rakowiaka. Natomiast w przypadku wnioskowanej populacji w początkowym etapie leczenia zdiagnozowano zespół rakowiaka. Powyższe kwestie stanowią główne ograniczenia przeprowadzonej oceny



klinicznej i wpływają na wiarygodność wnioskowania w zakresie efektywności i bezpieczeństwa analizowanej technologii.

Natomiast zgodnie z wynikami ww. badania w grupie EVE w porównaniu do grupy PLC ogółem wykazano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji (PFS), zarówno w ocenie centralnej, jak i ocenie badacza. Raportowano także istotnie statystycznie dłuższe PFS w grupie EVE vs PLC u chorych na NET GI oraz w podgrupie stosującej wcześniej terapię analogami somatostatyny. W przypadku przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany w żadnej z analizowanych grup. Wykazano redukcję ryzyka zgonu o 36% w grupie ewerolimusu względem placebo. 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.

Ponadto, w ocenianej populacji docelowej zastosowano już leczenie dostępnymi opcjami terapeutycznymi zgodnie z wytycznymi klinicznymi. Mając na uwadze najnowsze wytyczne kliniczne ewerolimus stanowi jedną z możliwych opcji terapeutycznych, zalecanych w terapii nowotworów neuroendokrynych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym (ze szczególnym uwzględnieniem obszaru końca jelita cienkiego oraz początkowego odcinka jelita grubego).

Mając na uwadze powyższe finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za uzasadnione.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

Zgodnie z wnioskiem populację docelową stanowią pacjenci z nowotworem złośliwym jelita grubego, zlokalizowanym w zastawce krętniczo-kątniczej.

W analizowanej populacji zdiagnozowano zespół rakowiaka leczony analogami somatostatyny, następnie zastosowano leczenie izotopowe do uzyskania stabilizacji choroby. W okresie po stabilizacji choroby doszło do masywnego rozsiewu choroby nowotworowej do wątroby, otrzewnej, węzłów chłonnych i płuc.

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe – GEP-NEN, ang. *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Ponad połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka.

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, ang. *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie

człowieka. Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32 – 1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (ang. *midgut*). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23-38% wszystkich nowotworów endokrynnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

Większość guzów znajduje się w końcowym odcinku jelita krętego, w pobliżu zastawki krętniczokątniczej i często dają one przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, a następnie do wątroby. Rokowanie w tych przypadkach jest zwykle niekorzystne i uzależnione od oceny stopnia zaawansowania (*staging*, na podstawie klasyfikacji TNM) i zróżnicowania (*grading*, na podstawie wartości Ki-67). Pięcioletnie przeżycie uzyskuje 100% chorych z NEN jelita cienkiego w stadium I i II, 97,1% w stadium III oraz 84,8% w stadium IV. W przypadku oparcia się na stopniu zróżnicowania, przeżycie 5-letnie wynosiło 93,8% dla G1, 83% dla G2 oraz 50% dla G3. W innych opracowaniach donoszono o 5-letnim przeżyciu 72% chorych w przypadku zajęcia miejscowego, 55% zaś przy obecności przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne, dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym (ze szczególnym uwzględnieniem obszaru końca jelita cienkiego oraz początku jelita grubego), zalecają stosowanie analogów somatostatyny, terapii radionuklidami receptora peptydowego (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) oraz ewerolimusu. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania PRRT i ewerolimusu w różnej kolejności oraz dodawania innych leków do terapii analogami somatostatyny – co uzależnione jest od dostępności terapii oraz stanu pacjenta.

W populacji zgodnej z wnioskiem stosowano uprzednio analogi somatostatyny oraz leczenie izotopowe. Tym samym ww. opcje terapeutyczne nie stanowią terapii alternatywnej dla wnioskowanej.

Reasumując, mając na względzie wytyczne kliniczne, opinie ekspertów 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) można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej brak jest technologii alternatywnej, w sytuacji klinicznej, której dotyczy wniosek. W związku z powyższym można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem będzie najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy białkowej mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Uważa się, że substrat S6K1 fosforyluje domenę aktywacyjną 1 receptora estrogenowego, odpowiedzialną za aktywację receptora niezależną od ligandu. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym

inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Afinitor jest zarejestrowany do stosowania we wskazaniach:

- 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 (stopień 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 anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Oceniane wskazanie dotyczy nowotworu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego - nowotworu złośliwego jelita grubego zlokalizowanego w zastawce krętniczo-kątniczej z rozsiewem do wątroby, otrzewnej, węzłów chłonnych i płuc. Tym samym częściowo wpisuje się we wskazanie rejestracyjne dotyczące nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego lub płuc. Niemniej w ocenianym wniosku wskazano, iż w populacji na początku leczenia zdiagnozowano zespół rakowiaka. Wskazanie rejestracyjne dla leku Afinitor nie obejmuje przypadków aktywności hormonalnej nowotworów.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano dowodów naukowych odnoszących się do populacji docelowej zgodnej z wnioskiem (pacjenci z nowotworem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego zlokalizowanym w zastawce krętniczo-kątniczej). Natomiast odnaleziono badanie RCT o akronimie RADIANT 4, w którym uczestniczyli dorośli pacjenci z hormonalnie nieczynnymi guzami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (G1) lub płuc, w którym ewerolimus (EVE) porównywano z placebo (PLC):

- poczwórnice zaślepienie, badanie III fazy, randomizowane (w stosunku 2:1, odpowiednio EVE, PLC). Randomizację stratyfikowano na podstawie uprzedniego leczenia SSA (definiowane jako kontynuacja terapii SSA przez ≥ 12 tygodni), pochodzenia guza (na podstawie poziomu prognostycznego:
 - ✓ Grupa A – lepsze rokowanie: wyrostek robaczkowy, jelito ślepe, jelito czcze, jelito kręte, dwunastnica, NET o nieznannej pierwotnej lokalizacji;

✓ Grupa B – gorsze rokowanie: płuca, żołądek, okrężnica (poza jelitem ślepym), odbytnica), WHO PS (0 vs. 1),

- okres obserwacji: do 18 miesięcy lub do progresji lub śmierci,
- liczba pacjentów: 302, w tym w grupie EVE – 205, w grupie PLC – 97 pacjentów.

W badaniach uwzględnionych w analizie zastosowano następujące parametry statystyczne:

- iloraz hazardów (ang. *hazard ratio*, HR).

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W badaniu RADIANT-4 pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiło przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej).

Zgodnie z wynikami badania w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ogółem wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji:

- w ocenie centralnej – mediana PFS wyniosła 11,0 mies. 95%CI (9,2; 13,3) w grupie EVE vs 3,9 mies. 95%CI (3,6; 7,4) w grupie PLC. Odnotowano niższe o 52% ryzyko progresji choroby; HR=0,48 95%CI (0,35; 0,67).
- w ocenie badacza – mediana PFS wyniosła 14,0 mies. 95%CI (11,2; 17,7) w grupie EVE vs 5,5 mies. 95%CI (3,7; 7,4) w grupie PLC. Odnotowano niższe o 61% ryzyko progresji choroby; HR=0,39 95%CI (0,28; 0,54).

Wykazano także istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w następujących subpopulacjach:

- chorzy na NET GI – mediana PFS wyniosła 13,14 mies. 95%CI (9,23; 17,28) w grupie EVE vs 5,36 mies. 95%CI (3,58; 9,30) w grupie PLC. Odnotowano niższe o 44% ryzyko progresji choroby; HR=0,56 95%CI (0,37; 0,84),

oraz w podgrupach tej subpopulacji:

- ✓ chorzy, u których pierwotna lokalizacja guza należała do grupy non-midgut – mediana PFS wyniosła 8,11 mies. 95%CI (5,55; 11,20) w grupie EVE vs 1,94 mies. 95%CI (1,81; 3,58) w grupie PLC. Odnotowano niższe o 73% ryzyko progresji choroby; HR=0,27 95%CI (0,15; 0,51),
- ✓ chorzy, u których stosowano SSA – mediana PFS wyniosła 11,20 mies. 95%CI (9,20; 17,28) w grupie EVE vs 4,47 mies. 95%CI (3,58; 9,03) w grupie PLC. Odnotowano niższe o 46% ryzyko progresji choroby; HR=0,54 95%CI (0,32; 0,89).

Ponadto w całej populacji badania istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo odnotowano również wśród podgrup leczonych oraz nieleczonych uprzednio SSA, CTH oraz RTH.

Pozostałe wyniki przedstawione w badaniu RADIANT-4 obejmowały następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite – 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).
- odpowiedź na leczenie - w badaniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR). Odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR) osiągnięto 4 (2%) pacjentów w grupie EVE oraz 1 (1%) pacjent w grupie PLC, natomiast

stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD) osiągnięto u 165 (81%) pacjentów w grupie EVE w porównaniu z 62 (64%) pacjentami w grupie PLC.

W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej SSA PR i SD osiągnięto u kolejno: 1 (1%), 85 (78%) pacjentów w ramieniu EVE oraz u 1 (1%) i 35 (65%) pacjentów w ramieniu PLC. Odsetki pacjentów, u których osiągnięto PR i SD w podgrupie pacjentów, u których nie stosowano wcześniej SSA były zbliżone i wyniosły kolejno 3% i 83% w ramieniu EVE oraz 0% i 63% w ramieniu PLC.

Z kolei w podgrupie pacjentów, u których przed włączeniem do badania stosowano RTH, PR i SD osiągnięto u kolejno 0 i 33 (75%) pacjentów w ramieniu EVE oraz u 1 (5%) i 9 (47%) pacjentów. W podgrupie pacjentów nieleczonych wcześniej z wykorzystaniem RTH odsetek pacjentów, u których osiągnięto PR i SD wyniósł kolejno 3% i 82% w ramieniu interwencji oraz 0% i 75% w ramieniu PLC.

- jakość życia - ocenę jakości życia przeprowadzono z wykorzystaniem kwestionariusza FACT-G (ang. *Functional Assessment of Cancer Therapy – General*) oraz stan sprawności wg WHO. Kwestionariusz funkcjonalnej oceny terapii nowotworów FACT-G to kwestionariusz składający się z 27 ogólnych pytań (FACT-G) odnoszących się do dobrostanu fizycznego, społecznego i rodzinnego, emocjonalnego i funkcjonalnego. Wynik mieści się w przedziale od 0 do 156 punktów, gdzie im wyższa wartość tym lepsza ocena jakości życia.

Predefiniowanym punktem końcowym dotyczącym jakości życia był czas do ostatecznego pogorszenia stanu pacjenta o co najmniej 7 punktów wg FACT-G w czasie leczenia w ramach prowadzonego badania oraz czas do ostatecznego pogorszenia stanu sprawności wg WHO (wzrost o co najmniej jeden poziom w stosunku do wartości wyjściowej).

Na początku badania kwestionariusz FACT-G (kompletnie lub częściowo) wypełniło 193 (94%) pacjentów z grupy EVE oraz 95 (98%) pacjentów z grupy PLC. Średnia wartość wyjściowa punktacji FACT-G wyniosła 81,2 (SD=15,5) w grupie EVE i 82,6 (SD=15,6) w grupie PLC.

Spadek jakości życia, wyrażony jako spadek o co najmniej 7 pkt wg FACT-G odnotowano u 79 (39%) pacjentów w grupie EVE i u 39 (40%) pacjentów w grupie PLC. Czas do ostatecznego pogorszenia się stanu pacjenta nie różnił się istotnie między grupami – estymowana mediana czasu do pogorszenia wyniosła 11,27 mies. (95%CI: 9,27; 19,35) w grupie EVE i 9,23 mies. (95%CI: 5,52; nie osiągnięto) w grupie PLC (różnica nie była istotna statystycznie).

Pogorszenie stanu sprawności wg WHO (wzrost o co najmniej jeden poziom w stosunku do wartości wyjściowej) odnotowano u 69 (34%) pacjentów w grupie EVE i u 24 (25%) pacjentów w grupie PLC. Czas do pogorszenia stanu sprawności nie różnił się istotnie pomiędzy grupami – mediana czasu do pogorszenia wyniosła 25,46 mies. (95%CI: 17,54; nie osiągnięto) w grupie EVE, natomiast w grupie placebo mediana nie została osiągnięta (95%CI: 17,54; nie osiągnięto).

Bezpieczeństwo

Zgodnie z wynikami badania liczba zgonów w czasie leczenia, tj. w czasie przyjmowania EVE lub PLC lub w ciągu 30 dni od zakończenia terapii, była zbliżona w obu grupach – w grupie EVE zmarło 7 (3,5%) pacjentów (4 na skutek progresji choroby, po 1 w związku z: niewydolnością oddechową, wstrząsem septycznym lub niewydolnością krążeniową), w tym 4 pacjentów z GI NET (2 zmarło na skutek progresji choroby), natomiast w grupie PLC zmarło 3 (3,1%) pacjentów (po 1 na skutek: progresji choroby, infekcji płuc, duszności), w tym 1 pacjent z GI NET (infekcja płuc).

W związku z wystąpieniem zdarzeń niepożądanych (ang. *adverse events*, AEs) stopnia 3. i 4. związanych z badanym lekiem, leczenie przerwano u 24 (12%) pacjentów w grupie EVE (w tym u 15 pacjentów z GI NET) i u 3 (3%) pacjentów w grupie PLC (w tym u 1 pacjenta z GI NET).

Większość odnotowanych w badaniu AEs występowało w stopniu 1. i 2. Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (ang. *treatment-related adverse events*, TRAEs) (odnotowanych u co najmniej 10% pacjentów) w grupie EVE należą: zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie, infekcje, wysypka i obrzęk obwodowy – występowały najczęściej we wszystkich podgrupach, niezależnie od umiejscowienia guza, czy rodzaju stosowanego wcześniej leczenia.

Rodzaj wcześniej stosowanej terapii nie wpływał istotnie na częstość występowania AEs, z wyjątkiem duszności, która występowała częściej u pacjentów po wcześniejszej RTH. Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w grupie pacjentów, u których stosowano wcześniej PRRT (n=15) było porównywalne do bezpieczeństwa w grupie pacjentów, u których nie stosowano wcześniej PRRT, z wyjątkiem większej częstości występowania neutropenii (13% vs 1%), nieinfekcyjnego zapalenia płuc (7% vs 1%), obrzęków (7% vs 2%) i trombocytopenii (7% vs 1%) w stopniu 3. i 4.

Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Zgodnie z ChPL Afinitor działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$) to: 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.

Z kolei działania niepożądane stopnia 3-4 występujące często (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zakażenia, zmęczenie, biegunka, zapalenie płuc, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, krwotoki, hipofosfatemia, wysypka, nadciśnienie, zapalenie płuc, wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT), wzrost aktywności aminotransferazy asparaginianowej (AST) i 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 neuroendokrynych 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.

Ograniczenia analizy

Najważniejsze ograniczenia wpływające na wiarygodność wnioskowania związane są z następującymi aspektami:

- Należy podkreślić, że populacja wnioskowana nie jest w pełni zgodna z populacją badania RADIANT 4, w szczególności w odniesieniu do występowania zespołu rakowiaka. W populacji wnioskowanej na początku leczenia zdiagnozowano zespół rakowiaka. Natomiast do badania RADIANT 4 nie kwalifikowali się pacjenci ze stwierdzonym w przeszłości zespołem rakowiaka. Niemniej, mając na uwadze iż oceniane wskazanie nie odnosi się stricte do występowania zespołu rakowiaka, a także mając na uwadze brak innych dostępnych dowodów naukowych, w niniejszej analizie uwzględniono wyniki badania RADIANT 4.
- Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ewerolimusu, zatem brak jest danych o długoterminowej efektywności wnioskowanej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne oraz przedstawioną historię leczenia 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.

Koszt stosowania wnioskowanej technologii oszacowano na podstawie otrzymanego zlecenia Ministra Zdrowia oraz aktualnego Obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Podsumowując, według wniosku załączonego do zlecenia Ministra Zdrowia koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] zł brutto. Koszt ten jest [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE] koszt ocenianego produktu leczniczego oszacowany na podstawie aktualnego obwieszczenia Ministra Zdrowia.

Należy podkreślić, że powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czasu trwania terapii lub rzeczywistych cen leków (w tym RSS).

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

Należy zaznaczyć, że brak jest danych pozwalających na wiarygodne oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Niemniej, w trakcie uprzedniej oceny ewerolimusu we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego (produkt leczniczy Everolimus Stada w leczeniu raka neuroendokrynnego jelita cienkiego) zgodnie z opinią eksperta klinicznego nowotwór neuroendokrynnny NET G1/G2 przewodu pokarmowego z lokalizacją pierwotną guza pozatrzustkowo, np. w jelicie cienkim, jest chorobą rzadką i stosowanie terapii celowanej ewerolimusem może dotyczyć ok. kilku chorych rocznie.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono następujące wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- National Comprehensive Cancer Network NCCN 2020 (USA),
- European Society for Medical Oncology ESMO 2020 (Europa),
- Polish Network of Neuroendocrine Tumours PNNT 2017 (Polska),
- European Neuroendocrine Tumor Society ENETS 2016 (Europa),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej PTOK 2013 (Polska).

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne NCCN 2020, ESMO 2020), dotyczące leczenia nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym (ze szczególnym uwzględnieniem obszaru końca jelita cienkiego oraz początku jelita grubego), zalecają stosowanie analogów somatostatyny, terapii radionuklidami receptora peptydowego (ang. peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) oraz ewerolimusu. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania PRRT i ewerolimusu w różnej kolejności oraz dodawania innych leków do terapii analogami somatostatyny – co uzależnione jest od dostępności terapii oraz stanu pacjenta.

PREZES

dr n. med. Roman Topór-Mądry

/dokument podpisany elektronicznie/

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 12.12.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.3849.2020.1.AK, data wpływu 14.12.2020 r.), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18), 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 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), Opinii 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) oraz raportu nr: OT.422.171.2020 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18)”. Data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.