



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Afinitor (ewerolimus)**
**w ramach programu lekowego: leczenie
nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio
zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych
trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu
postępującym**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-12/2013

Data ukończenia: 8 sierpnia 2013

Wykaz skrótów

5-FU – fluorouracyl
AAREC - Association d'Aide à la Recherche et à l'Enseignement en Cancérologie
ACTH - hormon adrenokortykotropowy
AE – (ang. adverse event) zdarzenie niepożądane
AEK – Analiza Efektywności Klinicznej
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
ALT - Aminotransferaza alaninowa
AS – analogi somatostatyny
ASCO - American Society of Clinical Oncology
AST - aminotransferaza asparaginanowa
AWA – analiza weryfikacyjna Agencji
AWMSG - All Wales Medicines Strategy Group
BIA – (ang. Budget Impact Analysis) analiza wpływu na budżet
BSC – (ang. *Best Supportive Care*) najlepsze leczenie wspomagające
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności
CMKP – Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego
CRD - Centre for Reviews and Dissemination
CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events
CTH – chemioterapia
DOR – (ang. Duration of Response) czas trwania odpowiedzi na leczenie
EAN – (ang. European Article Number) Europejski Kod Towarowy
ECOG - sprawności Eastern Cooperative Oncology Group
EFTA - Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu
EKG - elektrokardiogram
EMA – European Medicines Agency
ENETS – European Neuroendocrine Tumor Society
EORTC - European Organisation for Research and Treatment of Cancer
ESMO – European Society for Clinical Oncology
EVE - ewerolimus
FDA – Food and Drug Administration
FFCD - Fédération Francophone de la Cancérologie Digestive
FNCLCC - Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
FOLFOX - oksaliplatyna i 5- FU w długotrwałym wlewie
Ga68-PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem analogu znakowanego ⁶⁸Ga podłączona z tomografią komputerową
GEP-NET – (Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors) neuroendokryne guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
GERCOR - Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie
HAS - Haute Autorité de Santé
HPF – (ang. *High Power Field*) pole widzenia pod dużym powiększeniem mikroskopu
HR – (ang. Hazard Ratio) hazard względny
HTA – (ang. Health Technology Assessment) ocena technologii medycznych
ICD 10 - (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
ICER – (ang. *cost-effectiveness incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności,
ICUR - (ang. cost-utility incremental ratio) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment
ITT – (ang. *intention-to-treat analysis*) analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
JGP – Jednorodne Grupy Pacjentów
Ki-67 – białko, marker komórkowej proliferacji
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
LAR - lanreotyd
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
LYG – (Life Years Gained) zyskane lata życia
MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)
MEN – (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia*) mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza
mg – miligram
mIBG - Metajodobenzylguanidyna

mITT – (ang. *modified intention-to-treat analysis*) zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem

mTOR – kinaza białkowa treoninowo-serynowa

NANETS - North America NeuroEndocrine Tumor Society

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NET – (ang. – Neuroendocrine Tumors) guzy endokrynne

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NG – (Nordic Guidelines) wytyczne skandynawskie

NICE – National Institute for Clinical Excellence

NIHR - National Institute for Health Research

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie a bo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

nRCT - (ang. non Randomized Clinical Trial) nierandomizowane badanie kliniczne

Obwieszczenie Prezesa URPL - obwieszczenie Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013. poz.15)

OKTR - oktreotyd

ORR – (ang. Objective response rate) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

OS – (ang. Overall Survival) przeżycie całkowite

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

pCODR - pan-Canadian Oncology Drug Review

PFS – (ang. Progression Free Survival) przeżycie wolne od progresji

PICOS - populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania

PKB per capita – Produkt Krajowy Brutto na głowę (łac.)

PL – Program Lekowy

PLC – Placebo

pNET – (ang. – pancreatic Neuroendocrine Tumors) guzy endokrynne trzustki

PRRT - celowana terapia radionuklidowa

PSGN - Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych,

PUO – Polska Unia Onkologii

QALY – (ang. quality-adjusted life years) – lata życia skorygowane o jakość

RB – (ang. *Relative Benefit*) korzyść względna

RCT – (ang. *Randomized Clinical Trial*) randomizowane badanie kliniczne

RECIST - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RSS – (ang. *Risk Sharing Scheme*) instrument dzielenia ryzyka

SFCD - Swedish Family-Cancer Database

SFRO - Société Française de Radiothérapie Oncologique

SMC – *Scottish Medicine Consortium*

SNFGE - Société Nationale Française de Gastroentérologie

SRS – somatostatynowa scyntygrafia receptorowa

SST – somatostatyna

SUN - sunitynib

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TK – tomografia komputerowa

TKI-VEGFR

TNCD - Thésaurus National de Cancérologie Digestive

TPZ – Terapeutyczny Program Zdrowotny

TTP – (ang. time to progression) czas do progresji choroby

UE – Unia Europejska

UKINETS - UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

VEGF – (ang. vascular endothelial growth factor) czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego

VIP – (*Vasoactive Intestinal Peptide*) wazoaktywny peptyd jelitowy

WHO – (ang. World Health Organization) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Novartis Poland Sp. z o.o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Novartis Poland Sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Novartis Poland Sp. z o.o.).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	17
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	17
2.5.2. Status rejestracyjny	17
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	27
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	27
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	30
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	30
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	30
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	30
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	31
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	34
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	35
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	36
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	40
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	52
4. Ocena analizy ekonomicznej	54
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	54
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	62
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	63
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	63
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	63
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	65
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	65
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	69
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	69
5. Ocena analizy wpływu na budżet	70
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	70
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	73
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	73

5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	76
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	77
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	77
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	78
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	78
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	79
9.1. Rekomendacje kliniczne	79
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	80
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	81
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
11. Opinie ekspertów.....	83
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	89
14. Załączniki	92

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

12.06.2013 r. MZ-PLA-460-15020-593/ISU/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- Afinitor (ewerolimus) 5 mg, tabletki, 30 sztuk; EAN: 5909990711567
- Afinitor (ewerolimus) 10 mg, tabletki, 30 sztuk; EAN: 5909990711598

Wnioskowane wskazanie:

Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

██████████

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

Afinitor (ewerolimus) 5 mg, tabletki, 30 sztuk – ██████████

Afinitor (ewerolimus) 10 mg, tabletki, 30 sztuk – ██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

████████████████████

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne:
- analiza problemu decyzyjnego

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Novartis Poland Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Novartis Europharm Ltd.

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

1. Certican® – Novartis Pharma GmbH
2. Votubia® – Novartis Europharm Ltd. [obwieszczenie Prezesa URPL].

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Poniżej uwzględniono podmioty odpowiedzialne dla produktów aktualnie finansowanych ze środków publicznych w rozpoznaniu: część wewnątrzwydzielnicza trzustki C25.4 wg ICD-10:

- a) Accord Healthcare Ltd - Carboplatin Accord (karboplatyna), Cisplatinum Accord (cisplatyna), Doxorubicinum Accord (doksorubicyna), Fluorouracil Accord (fluorouracyl),
 - b) Actavis Group PTC EHF - Carboplatin Actavis (karboplatyna), Gembin (gemcytabina), Gitrabin (gemcytabina),
 - c) Beaufour Ipsen Pharma - Somatuline Autogel (lanreotyd), Somatuline PR (lanreotyd), SOMATULINE PR (lanreotyd), Somatuline Autogel (lanreotyd),
 - d) Baxter Poland Sp. z o.o. - Endoxan (cyklofosfamid), Holoxan (ifosfamid),
 - e) Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG– 5-Fluorouracil –Ebewe 50 (fluoracyl), 5-Fluorouracil –Ebewe 250 (fluoracyl), 5-Fluorouracil –Ebewe 1000 (fluoracyl), Cisplatin – Ebewe (cisplatyna), Carboplatin – Ebewe (karboplatyna), Etoposid – Ebewe (etopozyd), Doxorubicin - Ebewe (doksorubicyna), Gemliquin (gemcytabina), Gemsol (gemcytabina),
 - f) Fresenius Kabi Polska Sp.z o.o. – GEMCIT (gemcytabina),
 - a) Instytut Biotechnologii i Antybiotyków - BIORUBINA (doksorubicyna),
 - b) medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH – Carbomedac (karboplatyna), Detimedac (dakarbazyne), Doxorubicin medac (doksorubicyna), Fluorouracil medac (fluorouracyl), Gemcitabine medac (gemcytabina),
 - c) Nordic Pharma, s.r.o. - Mitomycin C Kyowa (mitomycyna),
 - d) Novartis Pharma GmbH – Sandostatin (oktreotyd),
 - e) Pfizer Europe MA EEIG - Carboplatin Pfizer (karboplatyna), Doxorubicinum Adriblastina PFS (doksorubicyna),
 - f) Pfizer Italia S.r.l. - Adriblastina PFS (doksorubicyna), Adriblastina R.D (doksorubicyna),
 - g) SymPhar Sp. z o.o. - Symtabin (gemcytabina),
 - h) Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. - Cisplatin Teva (cisplatyna), DACARBAZIN TEVA (dakarbazyne),
 - i) Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A. - Gemcitabine Polfa Łódź (gemcytabina) [obwieszczenie Prezesa URPL]
 - j) Pfizer Ltd. – Sutent (sunitynib) [pismo NFZ z dn. 28.05.2013 nr NFZ/CF/DGL/2013/073/0166/W/13979/TC].
-

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 12.06.2013 r., znak: MZ-PLA-460-15020-593/ISU/13, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na podstawie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych: Afinitor 5 mg x 30 tabl. oraz Afinitor 10 mg x 30 tabl. (ewerolimus) we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego, czyli w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (patrz uwaga rozdz. 7).

Wraz ze zleceniem przesłano komplet analiz HTA:

1. ██████████ Przegląd systematyczny badań. Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
3. ██████████ Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
4. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
5. ██████████ Analiza racjonalizacyjna. Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013.

W związku, iż przedłożone analizy HTA nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 28.06.2013 r. znak AOTM-OT-4351-12(5)/SZ/2013, Agencja poinformowała o tym fakcie Ministra Zdrowia. Pismami z dnia 03.07.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18415-5/BR/13, MZ-PLR-460-18416-6/BR/13, Ministerstwo wezwało wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Natomiast pismami z dnia 16.07.2013 r., znak: MZ-PLR-460-18416-7/BR/13, MZ-PLR-460-18415-6/BR/13 Minister przekazał do Agencji uzyskane od wnioskodawcy uzupełnione analizy.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

W październiku 2012 roku przedmiotowa technologia medyczna podlegała ocenie Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia [www.aotm.gov.pl].

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii	Stanowisko RP nr 97/2012 z dnia 29.10.2012 roku	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych , realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej,	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani

niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.	Rekomendacja Prezesa Agencji nr 87/2012 z dnia 29.10.2012 roku	<p>ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych neuroendokrynnych nowotworów trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. (...) stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynu bu.</p>	<p>dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą w przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>(...) Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.</p>
--	--	--	--

Ponadto w lipcu 2011 roku AOTM przeprowadziła ocenę niniejszej substancji czynnej we wskazaniu: leczenie raka nerki w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne usunięcie niniejszej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rekomendacja Prezesa była warunkowa i uwzględniała umieszczenie ocenianego świadczenia w programie zdrowotnym [RK 68/2011, AOTM 54/2011].

Substancja czynna ewerolimus dostępna pod nazwą handlową inną niż wnioskowana, podlegała także ocenie Agencji we wskazaniu „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”. Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji uznali, że ewerolimus (Certican) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji, stosowanych u biorców nerki i serca [RK 105/2011, AOTM 89/2011].

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Dotychczas substancja czynna sunitynib dwukrotnie podlegała ocenie Agencji w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [opracowanie własne]

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
sunitynib			
Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) oraz Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki (ICD 10: C25.4).	<p>Stanowisko RP nr 123/2013 z dnia 01.07.2013 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 124/2013 z dnia 01.07.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 80/2013 z dnia 01.07.2013 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent (kaps. twarde 12,5 mg, 28 szt. EAN 5909990079377), w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu endokrynnego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent (kaps. twarde 25 mg, 28 szt. EAN 5909990079384), w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu endokrynnego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Sutent (sunitynib) jest lekiem istotnie wydłużającym czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) oraz Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4).</p> <p>Uzasadnienie: Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie sunitynibu związane jest ze statystycznie zmiennym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, zwiększeniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszeniem prawdopodobieństwa zgonu. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego jakością (QALY) przy zastosowaniu terapii z sunitynibem w porównaniu do leczenia wspomagającego</p>

		wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Stopień bezpieczeństwa jest akceptowalny, a lek jest efektywny kosztowo , przy przyjęciu zaproponowanego instrumentu podziału ryzyka.	(best supportive care) jest poniżej przyjętego progu opłacalności (lek jest kosztowo efektywny).
Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby	Stanowisko RP nr 28/2012 z dnia 28.05.2012 roku Rekomendacja Prezesa Agencji nr 20/2012 z dnia 28.05.2012	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. <u>Uzasadnienie:</u> Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP , więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej.	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. <u>Uzasadnienie:</u> Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.

2.4. Problem zdrowotny

ICD 10: C25.4 – nowotwór złośliwy części wewnątrzwydzielniczej trzustki

Nowotwory neuroendokrynne (NET) rozwijają się z rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. Wyróżnia się NET czynne, czyli wydzielające hormony oraz nieczynne, które nie wydzielają hormonów. Odsetek poszczególnych typów nowotworów neuroendokrynalnych i ich lokalizacja różnią się bardzo wyraźnie w poszczególnych opracowaniach w związku z różnicami w przyjętych kryteriach. NET trzustki (pNET) stanowią zaledwie 4% wszystkich NET, około połowa z nich to guzy nieczynne [Szczeklik 2012].

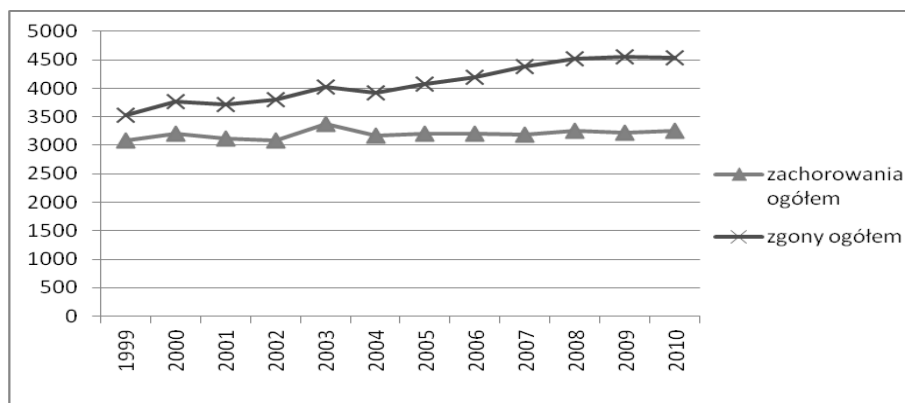
Tabela 3 Klasyfikacja NET według WHO [PUO 2011].

Kategoria WHO dla nowotworów neuroendokrynalnych przewodu pokarmowego	Kryterium histologiczne	Histologiczne zróżnicowanie nowotworu (stopień)	Przebieg kliniczny
Nowotwór neuroendokryny G1	< 2 mitozy/10 HPF oraz Ki67 <3%	Wysokie (G1)	Najczęściej łagodny, często hipersekcja
Nowotwór neuroendokryny G2	2-20 mitoz/10 /HPF lub Ki67 3-20%	Pośrednie (G2)	Często łagodny, jednak częściej niż NET G1 może dawać przerzuty (klinicznie zachowuje się wówczas jak rak), możliwa hipersekcja
Rak neuroendokryny G3 (rak drobnokomórkowy lub wie kokomórkowy rak neuroendokryny)	20 mitoz/10 HPFlub Ki67 > 20%	Niskie (G3)	Typowy dla nowotworu złośliwego

Przedmiotowa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego populacja docelowa odpowiada pacjentom, u których stopień złośliwości guza oceniany za pomocą klasyfikacji opartej na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu (ang. *grading*) określić można jako: G1 (ang. *low grade*) – nowotwór o niskim stopniu złośliwości, wysoko zróżnicowany oraz G2 (ang. *intermediate grade*) – nowotwór o średnim stopniu złośliwości, średnio zróżnicowany.

Epidemiologia

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe [Szczeklik 2012]. Według danych amerykańskich (*National Cancer Institute*), częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Dominującymi zmianami są nieczynne hormonalnie guzy trzustki, które mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET trzustki [Hubalewska 2011]. Niedostępne są szczegółowe dane dla Polski dotyczące wskaźników epidemiologicznych w grupie chorych na pNET. Grupa docelowa określona we wniosku zawiera się w rozpoznaniu C25.4 wg ICD-10 (nowotwór złośliwy trzustki). Wykres 1 obrazuje trendy w zachorowalności oraz umieralności w omawianym rozpoznaniu w Polsce, w tej grupie guzy neuroendokrynne trzustki stanowią 2–10% wszystkich nowotworów trzustki.



Wykres 1 Liczba zachorowań i zgonów w latach 1999 - 2010 dla rozpoznania C25 (nowotwór złośliwy trzustki) [opracowanie własne na podstawie KRN]

Klasyfikacja

Uaktualniona klasyfikacja neuroendokrynnych nowotworów z 2010 roku – opracowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) – wymiennie stosuje nazwy NEN (*neuroendocrine neoplasms*) i dotychczas używaną NET (*neuroendocrine tumors*), co wskazuje na potencjał złośliwości wszystkich nowotworów neuroendokrynnych. Dla zmian o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) nie są znane histologiczne kryteria, które pozwoliłyby wydzielić grupę zmian o wyższym ryzyku przerzutów (ryzyko jest jednoznacznie wysokie dla zmian o niskim stopniu zróżnicowania – G3, co przyczyniło się do stosowania w klasyfikacji WHO nazwy „raki neuroendokrynne”. W odniesieniu do nowotworów neuroendokrynnych G1 i G2, w przeszłości określanych jako „guzy”, a w innych klasyfikacjach jako „nowotwory” lub „raki”, nowa klasyfikacja WHO jednoznacznie podkreśla ich potencjalnie złośliwy charakter i jednocześnie narzuca obowiązek raportowania stopnia zróżnicowania (rozpoznanie „nowotwór neuroendokrynnny” jest szerokim pojęciem, które wymaga sprecyzowania pod względem stopnia zróżnicowania nowotworu) [PUO 2011].

Obraz kliniczny

Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowy (*insulinoma*) – 20-25% i gastrynowy (*gastrinoma*) – 15%. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek β , w około 90% ma charakter niezłośliwy. W około 10% przypadków stwierdza się mnogie guzy (najczęściej skojarzone z zespołem MEN1 – gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza). Większość guzów gastrynowych trzustki stanowi wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne (zwykle duże; przeciętna średnica ok. 4 cm; jedynie 5% guzów < 1 cm). W przeciwieństwie do guzów insulinowych, gastrynowe zwykle mają złośliwy charakter.

Do rzadkich (łącznie < 10% pNET) hormonalnie czynnych NET trzustki należą: guzy wydzielające wazoaktywny peptyd jelitowy VIP (*VIP-oma*) – 2%, guz glukagonowy (*glucagonoma*) – 1%, guz wydzielający serotoninę (*carcinoid; rakowiak*) – 1% i guz somatostatynowy (*somatostatinoma*) – 1% oraz guzy trzustki, mogące wytwarzać inne substancje: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne.

Guzy hormonalnie nieczynne stanowią 68-80% wszystkich pNET. Najczęściej są zlokalizowane w głowie trzustki, rzadziej w trzonie i ogonie. Większość NET trzustki nieczynnych hormonalnie stanowią wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynne [PUO 2011].

Tabela 4 Kliniczny podział neuroendokrynnych guzów trzustki [źródło: raport nr AOTM-OT-431-22/2011]

Rodzaj guza	Guz insulinowy	Guz gastrynowy	Guz glukagonowy	Guz wydzielający VIP	Guz somatostatynowy	Guzy pNET nieczynne hormonalnie
Definicja i patogeneza	Wywodzi się z komórek B wysp trzustkowych, wytwarza insulinę, której nadmiar powoduje hipoglikemię.	Wywodzi się z komórek wydzielających gastrynę. Może wydzielać także ACTH.	Wywodzi się z komórek A trzustki i wydziela w nadmiarze glukagon. Może wydzielać także VIP.	Wydziela VIP, większość guzów wydziela także: gastrynę, neurotensyny, PP i żółdkowy peptyd jelitowy.	Wydziela somatostatynę. Guz trzustki może wydzielać inne peptydy aktywne hormonalnie.	Wydziela nieaktywne biologicznie hormony oraz współwydziela inhibitory hormonów lub zmniejsza liczbę receptorów obwodowych.
Epidemiologia	Najczęstszy pNET (25%). Zapadalność to: 1-2/mln/rok . W 90% to guz pojedynczy, mały (<2 cm), dobrze unaczyniony i otorbiony, w podobnym odsetku zlokalizowany w głowie, trzonie i ogonie trzustki. Ok. 10% to guzy wieloogniskowe, a 8-10% ma złośliwy przebieg, z objawami inwazji lokalnej i przerzutami do węzłów przyaortalnych oraz wątroby. W 4-8% przypadków występuje MEN1, guzy często są wtedy wieloogniskowe i w ok. 25% złośliwe.	To drugi co do częstości występowania pNET (10-15%). Zapadalność to: 1-2/mln/rok . Lokalizuje się w głowie trzustki, częściej jednak w dwunastnicy. Są zwykle małe (<1cm), wieloogniskowe i często stanowią składową MEN1. Ok. 60% ma przebieg złośliwy, z przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby (61% guzów o średnicy ≥3 cm, 28% guzów < 3 cm).	Stanowi 1,2% wszystkich pNET. Zapadalność to: 0,5-1/10 mln/rok . Należy do dużych guzów (średnica nawet >6cm), lokalizuje się często w ogonie (50%) i głowie (22%) trzustki, sporadycznie w dwunastnicy. Najczęściej jest guzem pojedynczym. W 80% to guz złośliwy, często rozpoznawany w momencie przerzutów do wątroby, a w 5-17% jest objawem MEN1.	Rzadki pNET (1,4%). Zapadalność to: 1/10 mln/rok . Najczęstsza lokalizacja to ogon trzustki (ok. 90%), a także nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie, płuca, jelito cienkie, układ nerwowy. W 50% przypadków guz jest złośliwy i daje przerzuty głównie do wątroby.	Stanowi ok. 1% GEP. Zapadalność to: <1/10 mln/rok . W ok. 50% przypadków występuje w trzustce, poza tym w dwunastnicy, jelicie grubym. W 4-10% przypadków jest objawem MEN1, a w 70% jest złośliwy, ale pomimo przerzutów czas przeżycia jest stosunkowo długi. W chwili rozpoznania mają duże rozmiary (średnica ok. 5 cm).	Stanowią od 1/3 do >1/2 wszystkich guzów trzustki, z czego 2/3 ma charakter złośliwy Zapadalność to: 1-2/mln /rok . Na ogół są zróżnicowane, ale nie powodują objawów wynikających z wytwarzania hormonów.
Obraz kliniczny	Hipoglikemia samoistna, po wysiłku fizycznym, lub przedłużającym się głodowaniu. Objawy neuroglikopenii mogą przypominać upojenie alkoholowe albo przebiegać podobnie jak napad padaczki. Objawy kliniczne układają się w tzw. triadę Whipple'a i ustępują po podaniu węglowodanów.	Zespół Zollingera i Ellisona (objawy choroby wrzodowej wraz z powikłaniami, tzn. perforacjami i krwotokami, ponadto biegunki, bóle brzucha) ma ok. 47% chorych; wyprzedzają one średnio o 5-7,2 roku rozpoznanie tego rodzaju guza.	Cukrzyca o łagodnym przebiegu, ubytek masy ciała, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunki i niedokrwistość normo barwn kowa, pełzający rumień nekrotyczny (występuje niemal zawsze). Mniej typowe: zakrzepica żył, zatorowość płucna, psychozy, depresja, hipoalbuminemia, niedobór aminokwasów i hipocholesterolemia.	Zespół Verner'a i Morrisona: bardzo obfite wodniste biegunki, które nie ustępują po głodzeniu (w 53% są przerywane, w 47% stałe) i prowadzą do znacznego odwodnienia, hipochlorhydrii, hipokaliemii z zaburzeniami rytmu serca i astenią, kwasicy wskutek utraty węglowodanów (rzadko spotykana kwasica hipochloremiczna). Mniej typowe: hiperkalcemia, rumień wywołany bezpośrednim działaniem VIP na naczynia krwionośne (20%), upośledzona tolerancja glukozy i łagodna cukrzyca.	Objawy są związane z masą guza. „Zespół hamowania” występuje (somatostatyna hamuje czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicze przewodu pokarmowego) u 19% chorych: łagodna cukrzyca , kamica pęcherzyka żółciowego, biegunka, stolce tłuszczowe i achlorhydria. W złośliwej postaci: ból brzucha, utrata masy ciała i niedokrwistość. W guzach dwunastnicy i trzustki: zespół von Recklinghausena (nerwiakowłókniakowość typu 1). Niekiedy niedrożność i krwawienia z przewodu pokarmowego.	Objawy zależą od wielkość guza i obecności przerzutów. Ból brzucha, wyczuwalny guz, ubytek masy ciała, żółtaczka mechaniczna.

<p>Rozpoznanie</p>	<p>Zmniejszone stężenie glukozy w osoczu <2,2 mmol/l (45 mg/dl), nieanalogicznie duże stężenie insuliny >36 pmol/l (6μIU/ml) oraz stężenie peptydu C >200 pmpl/l. Markerem nieswoistym jest chromogranina B. Próba głodowa, w przypadku wątpliwości oznaczenie proinsuliny. Gdy guz nie jest widoczny w badaniach obrazowych – selektywna arteriografia lub selektywna tętnicza symulacja glukonianem wapnia.</p>	<p>Zwiększone stężenie gastryny i pH soku żołądkowego.</p>	<p>Zwiększone stężenie glukagonu w osoczu i obecność guza trzustki. Można także stwierdzić zwiększone stężenie PP, gastryny, VIP i insuliny w surowicy oraz 5-HIAA w moczu.</p>	<p>Zwiększone stężenie VIP w osoczu i obecność guza trzustki. W okresach bezobjawowych stężenie VIP w osoczu może być prawidłowe, dlatego badanie należy powtórzyć podczas biegunki. Można stwierdzić także zwiększone stężenie ww. peptydów w osoczu.</p>	<p>Zwiększone stężenie somatostatyny w osoczu przy obecnym guzie trzustki lub dwunastnicy. Duże znaczenie lokalizacyjne ma gastroduodenoskopia i kolonoskopia.</p>	<p>Badania immunohistologiczne wykazują obecność PP, insuliny, glukagonu bądź somatostatyny. W nisko zróżnicowanych guzach stwierdza się obecność „klasycznych” markerów immunohistochemicznych, tj.: chromogranina A i synoptofizyna. Wykazanie guza trzustkowego, niekiedy także przerzutów.</p>
---------------------------	---	---	--	---	---	--

VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*), ACTH – hormon adrenokortykotropowy, PP – polipeptyd trzustkowy, MEN1 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1, 5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy.

Diagnostyka i leczenie

Tabela 5 Uprozczone zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w przypadku pNET [źródło: Szczeklik 2012].

Diagnostyka		Leczenie	
Biochemiczna	Lokalizacyjna	Operacyjne	Farmakologiczne i izotopowe
<ul style="list-style-type: none"> Chromogranina A <i>Insulinoma</i> – insulina, proinsulina, peptyd C Gastrinoma – gastryna Oznaczenia pozostałych hormonów w zależności od objawów klinicznych 	Ultrasonografia endoskopowa, wewnątrzprzewodowa ultrasonografia endoskopowa (ognisko pierwotne), TK, SRS lub Ga68-PET-CT (ognisko pierwotne, ocena zaawansowania)	Wycięcie guza, częściowa resekcja trzustki lub pankreatoduodenektomia (w zależności od zaawansowania choroby)	<ul style="list-style-type: none"> Guz gastrynowy – inhibitory pompy protonowej Guz insulinowy – diazoksyd Inne guzy hormonalnie czynne – analogi somatostatyny Rozsiew choroby nowotworowej – terapia izotopowa, CTH/bioterapia

Ga68-PET-CT – pozytonowa tomografia emisyjna z użyciem analogu znakowanego ⁶⁸Ga podłączona z tomografią komputerową, TK – tomografia komputerowa, SRS – somatostatynowa scyntygrafia receptorowa, CTH – chemioterapia.

Do celów leczenia zalicza się:

- kontrolę wzrostu guza;
- zahamowanie sekrecji substancji bioaktywnych z następowym zmniejszeniem objawów klinicznych [Hubalewska 2011].

Leczenie operacyjne:

- radikalne, tj.: usunięcie guza pierwotnego lub wycięcie przerzutów do wątroby, gdy ograniczone są tylko do tego narządu i ok. 90% z nich kwalifikuje się do usunięcia;
- paliatywne, tj.: w przypadku przerzutów do wątroby: cytoredukcja przerzutów poprzez selektywną embolizację (zalecana, możliwość powtarzania) lub chemoembolizację (chemioterapia loko regionalna z embolizacją); radioablacja; terapia izotopowa; przeszczep wątroby, gdy występują objawy hormonalne zagrażające życiu i nie ma przerzutów pozawątrobowych.

Leczenia zachowawcze:

- farmakoterapia objawowa: diazoksyd w guzie insulinowym i inhibitory pompy protonowej w guzie gastrynowym;
- terapia celowana: analogi somatostatyny (AS) krótko działające w przełomach hormonalnych, osłonowo w leczeniu operacyjnym i podczas chemioterapii guzów czynnych oraz w początkowym okresie leczenia długo działającymi AS; AS długo działające jako leczenie objawowe u chorych, u których wykryto ekspresję receptorów dla somatostatyny i obserwuje się odpowiedź na leczenie oraz leczenie przyczynowe w nieczynnych rakach; interferon α – (rozważany rzadko razem z analogiem somatostatyny) jako leczenie objawowe i przyczynowe;
- chemioterapia wielolekowa, gdy zostaną wyczerpane inne sposoby leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej: stopień G2 wg WHO: streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, skuteczność wyższa w pNET niż przewodu pokarmowego oraz stopień G3 wg WHO: cisplatyna lub karboplatyna i etopozyd.
- terapia radioizotopowa – leczenie paliatywne, w przypadku nieoperacyjnego raka wysoko zróżnicowanego, jeżeli guzy wykazują dobrą ekspresję receptorów dla somatostatyny stosuje się AS znakowane izotopem promieniotwórczym: lutetem i/lub itrem, rzadko ¹³¹I MIBG. U 70-80% chorych obserwuje się zatrzymanie choroby lub częściową regresję. Przeciwwskazania to: ciąża, depresja szpiku i niewydolność nerek [Szczeklik 2012].

Przebieg naturalny i rokowanie

W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie, w związku z brakiem lub późnym pojawianiem się objawów klinicznych, rozpoznanie często następuje przy znacznym zaawansowaniu procesu nowotworowego — 5-letnie przeżycie wynosi 30-63%, agresywne leczenie chorych z przerzutami do wątroby zwiększa 5-letnie przeżycie do 63-82%. Zmiany przerzutowe w wątrobie wśród pacjentów z guzami gastrynowymi (stwierdzone u około 25% pacjentów w momencie rozpoznania choroby) są istotnym czynnikiem prognostycznym — 10-letnie przeżycie u chorych bez przerzutów wynosi 90-100%, a u pacjentów przerzutami 10-20%. W przypadku rzadko występujących hormonalnie czynnych guzów trzustki (guzy wydzielające VIP, serotoninę, somatostatynę) 5-letnie przeżycie dla pacjentów bez przerzutów odległych wynosi 80%, a w przypadku obecności przerzutów — 29% [Hubalewska 2011].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych [źródło: ChPL Afinitor, strona EMA]

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Afinitor 5 mg, kapsułka twarda, 30 tabl. EAN : 5909990711567 Afinitor 10 mg, kapsułka twarda, 30 tabl., EAN: 5909990711598
Substancja czynna	ewerolimus
Droga podania	doustnie
Mechanizm działania	Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonki naczyniowej (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonki, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> .

Oprócz wnioskowanej technologii lekowej (patrz: Tabela 6) do obrotu na terytorium RP dopuszczone są również opakowania preparatu Afinitor 5 mg oraz Afinitor 10 mg zawierające 10, 60 lub 90 tabletek, a także Afinitor w dawce 2,5 mg w opakowaniach zawierających 30 lub 90 tabl. [Obwieszczenie Prezesa URPL]

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego [źródło: ChPL Afinitor, strona EMA]

Procedura rejestracyjna	Centralna (EMA).
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	1. 03.08.2009 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	2. 24.08.2011 r.
Wnioskowane wskazanie	Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	<ul style="list-style-type: none"> Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych; Rak nerkowo komórkowy.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. butylowany hydroksytoluen (E321), stearynian magnezu, laktoza jednowodna, hypromeloza, krospowidon typu A, laktoza bezwodna).
Lek sierocy (TAK/NIE)	Nie.

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją [wniosek o objęcie refundacją]

Cena zbytu netto	Afinitor 5 mg, kapsułka twarda, 30 tabl. [redacted] Afinitor 10 mg, kapsułka twarda, 30 tabl – [redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
Poziom odpłatności	[redacted]
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego**Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego [projekt programu lekowego].**

Nazwa programu	Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)
Cel programu	Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki.
Kryteria włączenia do programu	
Kryteria wyłączenia z programu	
Dawkowanie i sposób podawania	<p>Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjmując kolejną dawkę o zwykłej porze.</p> <p>Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane</p> <p>W przypadku wystąpienia poważnych lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. przez tydzień) ewerolimusu, a następnie rozpoczęcie podawania od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, wówczas sugerowana dawka wynosi 5 mg na dobę.</p> <p>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> • łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę; • umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę. <p>Ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) stanowią przeciwwskazanie do stosowania ewerolimusu.</p> <p>Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.</p> <p>Leczenie powinno być kontynuowane do stwierdzenia progresji choroby lub nieakceptowanych toksyczności.</p>
Monitorowanie leczenia	<p>Badania wykonywane co miesiąc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • morfologia krwi z rozmazem, • oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej, • oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, • oznaczenie stężenia bilirubiny, • oznaczenie stężenia kreatyniny, • oznaczenie stężenia glukozy, • oznaczenie stężenia cholesterolu, • oznaczenie stężenia trójglicerydów. <p>Badania wykonywane co 3 kursy leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wybór metody obrazowania w zależności od wykorzystanej przy kwalifikacji do programu.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie ewerolimusem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub działań niepożądanych, które w ocenie lekarza lub chorego uniemożliwiają dalsze stosowanie leku.

3. Ocena analizy klinicznej**3.1. Alternatywne technologie medyczne****3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu**

W procesie wyszukiwania wytycznych postępowania terapeutycznego we wnioskowanym wskazaniu (nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany pNET u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym) odnaleziono 9 dokumentów, będących w większości efektem pracy towarzystw naukowych z zakresu onkologii.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki* [opracowanie własce]

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego (CMKP) 2011	<p>Nowotwory neuroendokrynne o stopniu zróżnicowania G1 i G2 z przerzutami i progresją choroby:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Terapia radioizotopowa z dożylnym zastosowaniem ligandów receptorów somatostatynowych znakowanych Itrem-90 lub Lutetem-177 (30% częściowych odpowiedzi guza; stabilizacja choroby u dalszych 35-40% na okres do kilku lat), 2) Chemioterapia – terapia skojarzona: streptozocyna + 5 FU +doksorubicyna (39% częściowa odpowiedź o medianie czasu trwania 9 mies.), 3) Embolizacja/chemoembolizacja/radioablacja/termo ablacja, 4) Kontrolowane badania kliniczne - nowe analogi somatostatyny o szerszym spektrum działania (pasireotydyd) lub nowe leki celowane (ewerolimus jako inhibitor mTOR jest najbardziej obiecujący).
Polska	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN) 2008	<p>Wysokozróżnicowany NET nieoperacyjny lub pozostałość guza:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) analogi somatostatyny lub interferon: <ol style="list-style-type: none"> a. analogi somatostatyny (oktreotydyd i lanreotydyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych; b. analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (<i>Grade C</i>); c. interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET); 2) w przypadku progresji choroby: <ol style="list-style-type: none"> a. nowe formy terapii (wielokinazowe inhibitory angiogenezy i proliferacji: sunitynib, sorafen b, temsirolimus – metody obiecujące, ale wymagające potwierdzenia skuteczności; wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają ewerolimusu); b. terapia radioizotopowa (PRRT); c. chemioterapia (streptozocyna + 5 FU / doksorubicyna); d. leczenie przerzutów do wątroby: <ol style="list-style-type: none"> i. terapia ablacyjna (selektywna chemoembolizacja, lokalna radioterapia ablacyjna, radioembolizacja); ii. transplantacja;
Europa	The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2012a/ENETS 2012b)	<ol style="list-style-type: none"> 1) Bioterapia wskazana jest u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET: <ol style="list-style-type: none"> a) w pierwszej linii: leczenie analogami SST (oktreotydyd podskórnie przez kilka dni w dawce 100-600 µg/d w 2-4 podzielonych dawkach, a następnie oktreotydyd LAR domięśniowo 10-30 mg (Lanreotydyd Autogel – 60-120 mg) co 3-4 tyg.) - postępujące zmiany nowotworowe z wolnym indeksem proliferacyjnym; mniej efektów ubocznych niż przy zastosowaniu interferonu alfa; b) interferon alfa (IFN-alfa2A (Roferon® i IFN-alfa2B (IntronA®) w iniekcjach podskórnych w dawkach 3-9 MU co drugi dzień, standardowo 3-5 MU); kombinacja analogami SST + interferonem alfa nie zwiększa skuteczności leczenia; c) próba zastosowania ostatnio odkrytych inhibitorów kinazy tyrozynowej, angiogenezy i mTOR. 2) Chemioterapia zalecana jest w postępujących wysoko zróżnicowanych pNET, po nieskutecznej bioterapii: <ol style="list-style-type: none"> a) streptozocyna (0,5 g/m² przez 5 dni co 6 tyg.) + 5-FU (400 mg/m² przez 5 dni co 6 tyg.) i/lub doksorubicyna (50 mg/m² w dniach 1 i 22) - guzy z wolnym indeksem proliferacyjnym, Ki-67<20%; b) dakarbazyna (650 mg/m² przez 60-90 min. co 4 tyg, lub 200-250 mg/m² przez 30-60 min. co 3 tyg.) – złośliwe pNET, gdy bioterapia i kombinacja z streptozocyną zawiodły. 3) Nowe chemioterapeutyki wchodzące w użycie: temozolomid, oksaliplatyna i kapecytabina. 4) Terapia radioizotopowa z użyciem analogów SST ([⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3] oktreotydyd lub [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] oktreotat) jest stosowana u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET z wysoką gęstością receptora somatostatynowego. 5) Nowe opcje terapeutyczne – ewerolimus i sunitynib – u pacjentów nieoperacyjnych z progresją pNET jako alternatywa (pierwsza linia leczenia w wybranych przypadkach) lub po chemioterapii opartej na streptozocynie. 6) Na podstawie rekomendacji ENETS 2012 należy wnioskować, iż sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii.

Europa	The European Society for Medical Oncology (ESMO 2010/2012)	<p>U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET (WHO 1-2; Ki-67: 3%-20%) zalecane jest zastosowanie chemioterapii z udziałem takich leków jak: streptozocyna + 5-FU/doksorubicyna (wskaźnik odpowiedzi ok. 30%); temozolomid lub temozolomid + kapecytabina (wskaźnik k odpowiedzi 35%-40%); analogi SST+ ewerolimus; analogi SST do kontroli objawów (VIP-oma i glukagonoma).</p> <p>Bioterapia stosowana jest u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET, gdy spełnione są warunki: grupa 1 wg WHO; Ki-67 < 2%; analogi SST (efekt antyproliferacyjny w guzach czynnych i nieczynnych hormonalnie; siła dowodów: II, B); interferon alfa (reguluje wiele receptorów somatostatynowych typu 2; siła dowodów: III, B); analogi SST + interferon alfa; analogi SST + ewerolimus; analogi SST + bewacyzumab; analogi SST + sunitynib.</p> <p>Zgodnie z przedstawionym algorytmem leczenia sunitynib i ewerolimus stosuje się u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67: 2%-20%.</p> <p>Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST (90Y-DOTATOC-oktreotyd lub 177Lu-DOTA- oktreotat) to opcja dla pacjentów z silną ekspresją receptorów SST w badaniu scyntygraficznym (siła dowodów: III, B).</p>
Francja	Thésaurus National de cancérologie Digestive (TNCD 2011) ²	<p>W leczeniu wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (> 30-50%) i/lub z przerzutami do kości zaleca się:</p> <p>1) I linia leczenia: punktem odniesienia jest terapia łączona adriamycyną+streptozocyną, jednakże ze względu na jego toksyczność, niektórzy eksperci zalecają inne terapie w I linii leczenia: dakarbazynę w połączeniu z/bez 5FU, temozolomid w połączeniu z/bez 5FU lub oksalipatynę (FOLFOX).</p> <p>2) II linia leczenia: sunitynib (37,5 mg/dzień) lub ewerolimus (10 mg/dzień) oraz chemoembolizację.</p>
Kraje skandynawskie	Nordic Guidelines (NG 2010)	<p>U pacjentów z przerzutowymi/nieoperacyjnymi pNET w leczeniu pierwszego rzutu (70% wskaźnik odpowiedzi) stosowana jest chemioterapia z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyny (początkowo 500 mg/m² 1-5 dni, a następnie 1000 mg/m² co 3 tyg.) + 5-FU (bolus 400 mg/m² 1-3 dni, a następnie 400 mg/m² co 3 tyg.), przy dobrej odpowiedzi można po roku wydłużyć interwał do 4 tyg.; • 5-FU podawany, gdy liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; • 5-FU może być zastąpiony doksorubicyną (40 mg/m² w 3 dniu), gdy Ki-67 wyższy; <p>W terapii drugiej lub trzeciej linii (20-30% wskaźnik k odpowiedzi), możliwość zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> • temozolomidu w monoterapii lub temozolomid (150 – 200 mg/m² w dniach 10-14) + kapecytabina (1500 mg w dniach 1-14) w schemacie 4 tyg. <p>Dodatkowo, zewnętrzna radioterapia – skutecznie zmniejsza ból z przerzutów do kości.</p> <p>Stereotaktyczna radioterapia ciała – opcja dla nieoperacyjnych przerzutów do wątroby.</p> <p>Stereotaktyczna radioterapia lub użycie „gamma-knife” – nieoperacyjne przerzuty do mózgu.</p> <p>Bioterapia stosowana jest u pacjentów z nieoperacyjnymi/z przerzutami pNET przy udziale takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon alfa (Intron-A, Roferon lub Peg-Introna, Pegasys) – indywidualnie dostosowane dawki zależne od efektów ubocznych (3-5 mln j podskórnie 3-5 razy w tyg.) – guzy niezależnie od złośliwości z niskim indeksem proliferacyjnym < 2%; • interferon alfa + analogi SST (brak dowodów na korzyść odnośnie przeżyć pacjentów); • analogi SST (oktreotyd – krótko działająca Sandostatyna i długo działająca Sandostatyna LAR, Lanreotyd PR i Lanreotyd Autogel) – dawka początkowa 2-3 podskórne iniekcje 100 µg krótko działającego analogu oktreotydu (gdy działania niepożądane to koniec leczenia), następnie oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg/4 tyg., ewentualnie Lanreotyd Autogel 90-120 mg/4 tyg. (można skrócić interwał do 3 tyg.); w przypadku tendencji do progresji guza – zwiększenie dawki do 60 mg/3-4 tyg. (oktreotyd LAR) lub 240 mg/3-4 tyg. (Lanreotyd Autogel); rzadko (preferowane krótkie działanie) – 100-1000 µg. <p>Nowa terapia drugiej i trzeciej linii w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi pNET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus doustny inh bitor mTOR po braku odpowiedzi na systemową chemioterapię w monoterapii lub z oktreotydem LAR; • sunitynib. <p>Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST - leczenie drugiej linii pacjentów z zaawansowanymi pNET (najczęściej ⁹⁰Y-DOTATOC lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE).</p>
Wielka Brytania/ Irlandia	The United Kingdom and Ireland Neuroendocrine Tumor Society	<p>Wybór leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi/przerzutowymi pNET jest uwarunkowany objawami, stadium zaawansowania choroby, stopniem przyjmowania radionuklidów oraz cechami histologicznymi nowotworu – (poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C³).</p> <p>Obejmuje zastosowanie takich terapii, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi SST, bioterapia, celowana terapia radionuklidami, lokalna terapia (włączając ablację, embolizację i chemoembolizację) i chemioterapia – poziom dowodu:

	(UKINETS 2011)	<p>4, stopień rekomendacji: C;</p> <ul style="list-style-type: none"> • teleterapia – możliwe uśmierzenie bólu kości (przerzuty) – poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C; • chemioterapia – poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; • możliwość zastosowania sunitynibu lub ewerolimusu u pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub przerzutowymi) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją choroby potwierdzoną radiologicznie w okresie 12 miesięcy - poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; <p>Jeśli to możliwe, pacjenci powinni brać udział w formalnych próbach klinicznych z użyciem nowych leków - poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C.</p>
USA	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)	<p>Chemioterapia systemowa (doksorubicyna, streptozocyna, 5-FU, temozolomid, dakarbazyna) jest rekomendowana u pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby i płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna + doksorubicyna (69% obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki) – siła dowodów: 2A⁴; • 5-FU + streptozocyna +doksorubicyna (39% pacjentów - obiektywna odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • dakarbazyna (34% pacjentów – odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • doustnie podany temozolomid i talidomid – użyteczny u wielu pacjentów z złośliwymi zmianami– siła dowodów: 2A; • chemioterapia oparta na temozolomidzie – przedmiot badań u niewielkiej liczby pacjentów z pNET– siła dowodów: 2A; • temozolomid (150 mg/m² przez 7 dni co 2 tyg.) + talidomid (50-400 mg/d) – 45% odpowiedzi na leczenie pNET z przerzutami (badanie II fazy). <p>Bioterapie z zastosowaniem inh bitorów VEGF i mTOR będące przedmiotem badań wykazały działanie u pacjentów z zaawansowanym pNET (terapia systemowa): sunitynib (kategoria 2B) – badanie fazy III; ewerolimus (kategoria 2B) – badanie fazy II.</p> <p>W przypadku przerzutów do kości, którym towarzyszy ból rozważa się: systemową chemioterapię – siła dowodów: 2A; radioterapia z lub bez bisfosfonianów (kategoria 2A dla objawowej i 2B dla bezobjawowej choroby).</p> <p>Próby kliniczne są opcją dla wszystkich pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami.</p> <p>W oparciu o rekomendacje NCCN ewerolimus w dawce 10 mg/d (na równi z sunitynbem oraz chemioterapią cytotoksyczną) jest jedną z opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu lokoregionalnego, nieoperacyjnego i/lub z odległymi przerzutami pNET w przypadku wystąpienia objawów, klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby (kategoria rekomendacji: 2A – stosowanie interwencji jest odpowiednie).</p>
Ameryka Północna	The North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS 2010)	<p>U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi zaawansowanymi pNET zalecane jest zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chemioterapii z użyciem takich leków jak: streptozocyna + doksorubicyna; streptozocyna + fluorouracyl; streptozocyna + doksorubicyna + fluorouracyl. 2) bioterapii: analogi somatostatyny (+ interferon alfa) – cytostatyczny efekt u 40% – 70% pacjentów, redukcja guza u < 15% pacjentów przy użyciu obu bioterapeutyków; 3) nowatorskich terapii z udziałem: chemioterapeutyków: temozolomid (34% pacjentów wskaźnik odpowiedzi na leczenie porównywalny z terapią streptozocyną) lub temozolomid + kapecytabina; inhibitorów VEGF (bewacizumab, sunitynib, sorafenib) w złośliwych pNET; leczenie sunitynbem znacząco wydłużyło czas do progresji (TTP) nowotworu i zwiększyło liczbę przeżyć w porównaniu do placebo; inhibitorów mTOR (ewerolimus) – wykazał aktywność w leczeniu.

* Tabela nie uwzględnia farmakoterapii objawowej pNET, w której przyjęto stosować inh bitoru pompy protonowej (gastrinoma) oraz diazoksyd (insulinoma);

¹ Siła dowodów (od I do V) oraz skala rekomendacji (A, B, C, D) została przedstawiona w oparciu o dane ASCO: the American Society of Clinical Oncology; pNET – nowotwory neuroendokrynne trzustki; SST – somatostatyna; mTOR – cel rapamycyny u ssaków; FU - fluorouracyl; pts – pacjenci;

² *Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).*

³Skala oceny rekomendacji zgodnie z *Oxford Centre for Evidence-based Medicine's Level of Evidence Grades of recommendations*, A – dobre dowody naukowe sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem, lekarze powinni przedyskutować opcję terapeutyczną z pacjentem. C – zadowalające dowody naukowe, jednakże zbliżony bilans korzyści klinicznych oraz ryzyka nie pozwala na ydanie rekoemndacji. Lekarze powinni brać pod uwagę tą opcję terapeutyczną w indywidualnych przypadkach.

⁴ Skala oceny rekomendacji zgodnie z NCCN 2010. Kategoria 2A – na podstawie niższych dowodów naukowych; nie osiągnięto jednolitego konsensusu, że stosowanie interwencji jest odpowiednie, 2B - na podstawie niższych dowodów naukowych; osiągnięto jednolity konsensus, że stosowanie interwencji jest odpowiednie.

Na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie ma terapia z użyciem:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd);

- analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177;
- chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna);
- interferonu alfa;
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus;
- nowych chemioterapeutyków: temozolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna,
- selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowaną 90Y-mikrosferami.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
prof. dr hab. Maciej Krzakowski	W Polsce chorzy na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki otrzymują chemioterapię (fluorouracyl, doksorubicyna i/lub streptozotocyna) oraz leki z grupy analogów somatostatyny w przypadku występowania objawów i potwierdzenia ekspresji receptorów dla somatostatyny.	W przypadku chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki ewerolimus może zastąpić stosowanie chemioterapii (ewerolimus może być stosowany wymiennie z sunitynibem — identyczne wskazania).	Najtańszą metodą leczenia chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki jest chemioterapia fluorouracylem i doksorubicyną.	Najskuteczniejszymi lekami w przedmiotowym wskazaniu są ewerolimus i sunitynib (brak możliwości porównania - nie wykonano badań z bezpośrednim porównaniem).	Opracowanie „Zalecenia Postępowania Diagnostyczno - Terapeutycznego” z 2013 roku wskazuje, że stosowanie ewerolimusu jest uzasadnione u chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki w przypadku spełnienia kryteriów wymienionych w stanowisku własnym tejże opinii.
	Obecnie w Polsce leczenie chorych z nowotworem neuroendokrynnym trzustki jest dość ograniczone. Jako leczenie pierwszego rzutu najczęściej włącza się leczenie iniekcjami analogu somatostatyny. W przypadku progresji choroby dla nowotworów dobrze zróżnicowanych rekomendowana jest chemioterapia streptozotocyną (lek niezarejestrowany w Polsce) z doksorubicyną lub fluorouracylem, a dla guzów niskozróżnicowanych (które nie są przedmiotem wnioskowanego leczenia): cisplatyna i etopozyd. Alternatywą dla chemioterapii jest leczenie izotopowe zarezerwowane dla chorych, u których nowotwór wykazuje dobrą ekspresję receptorów somatostatynowych (około połowa chorych z tym rozpoznaniem). Od	W praktyce lekarskiej u chorych z progresją choroby wykorzystuje się po kolei przedstawione powyżej schematy postępowania. Zastosowanie ewerolimusu będzie jedną z alternatyw w proponowanym postępowaniu leczniczym.	Wszystkie przedstawione w kolumnie pierwszej sposoby postępowania mają porównywalne koszty.	Nie ma badań klinicznych opartych o zasady EBM porównujących skuteczność zastosowania przedstawionych powyżej metod leczenia. Polskie wytyczne postępowania w przypadku guzów neuroendokrynnych są sprzed 5 lat (oczekujemy na publikację tegorocznych wytycznych) i nie obejmują jeszcze zaleceń co do stosowania inhibitorów kinaz i inhibitorów mTOR.	Polskie wytyczne postępowania w przypadku guzów neuroendokrynnych są sprzed 5 lat (oczekujemy na publikację tegorocznych wytycznych). Wytyczne European Neuroendocrine Tumor Society z 2012 roku w przypadku dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych progresujących po leczeniu iniekcjami analogów somatostatyny rekomendują chemioterapię z wykorzystaniem streptozotocyny (niezarejestrowana w Polsce), a w następnej kolejności leczenie inhibitorem mTOR lub sunitynibem.

	niedawna mamy możliwość zastosowania inhibitora kinaz tyrozynowych sunitynibu – sutentu – w terapii zaawansowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki.				
--	--	--	--	--	--

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu wg ICD-10: C25.4 (część wewnątrzwydzielnicza trzustki) [obwieszczenie MZ – 24.06.2013]

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskaz. objęte refund.
Kategoria dostępności refundacyjnej: katalog chemioterapii								
Karboplatyna	Carbomedac, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,90	20,03	16,60	C25.4
	Carbomedac, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,90	44,41	44,41	
	Carbomedac, konc. do sporządz. rozt. doinfuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	108,18	108,18	
	Carbomedac, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	204,92	199,24	
	Carbomedac, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270,00	286,20	286,20	
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	24,04	16,60	
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		58,32	61,82	49,81	
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		168,48	178,59	149,43	
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		194,40	206,06	199,24	
	Carboplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270,00	286,20	286,20	
	Carboplatin Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,81	49,81	
	Carboplatin Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,90	131,33	131,33	
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		172,80	183,17	149,43	
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		19,44	20,61	16,60	
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,20	45,79	45,79	
	Carboplatin Actavis, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		216,00	228,96	199,24	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,33	16,60	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,42	44,42	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwan, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	102,29	108,43	108,43			
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	C25.4
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820		21,60	22,90	22,90	
	Cisplatin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837		37,80	40,07	40,07	
	Cisplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600		8,64	9,16	9,16	
	Cisplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631		34,56	36,63	36,63	
	Cisplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648		67,50	71,55	71,55	
	Cisplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	9,16	9,16	
	Cisplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	36,63	36,63	
Cisplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	66,96	70,98	70,98			
Cyklofosfamid	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o	72,52	76,87	76,87	C25.4
	Endoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,45	15,45	C25.4
	Endoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 1 g	1 fiol.s.subs	5909990241019	54,96	58,26	58,26		

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Dakarbazyna	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządz. rozt. do wstrzykiwan i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	208,53	123,25	C25.4
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządz. rozt. do wstrzykiwan i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	328,67	246,50	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządz. rozt. do wstrzykiwan lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		116,27	123,25	123,25	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		116,27	123,25	123,25	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządz. rozt. do wstrzykiwan lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		232,56	246,51	246,50	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	58,14	61,63	61,63		
Doksorubicyna	Doxorubicinum Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwan, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,59	9,16	C25.4
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwan, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990471027		36,72	38,92	38,92	
	Adriblastina R.D., proszek i rozp. do sporządz. rozt. do wstrzykiwan, 10 mg	1 fiol.liof.+rozp.5ml	5909990235612		10,93	11,59	9,16	
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,92	38,92	
	BIORUBINA , proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990129515		8,96	9,50	9,16	
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	5909990842216		37,80	40,07	40,07	
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,50	9,16	
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909991128524		34,56	36,63	36,63	
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,55	9,16	
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,20	45,79	45,79	
	Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,40	91,58	91,58	
	Doxorubicinum Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporządz. Roztw. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,80	183,17	183,16	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990859405		16,09	17,06	9,16	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990859443		30,24	32,05	18,32	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990859474		38,88	41,21	41,21	
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	5909990859481	103,68	109,90	109,90			
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990859535	138,24	146,53	146,53			
Doxorubicinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25ml	5909990851393	36,73	38,93	38,93			
Etopozyd	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	C25.4
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,60	22,90	22,90	
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,20	45,79	45,79	
	Etoposid - Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,40	91,58	91,58	
fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,70	76,70	C25.4
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633		14,57	15,44	15,44	
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwan i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657		18,21	19,30	19,30	
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwan, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990477913		14,57	15,44	15,44	
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwan, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814		7,56	8,01	7,72	
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwan, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019		72,85	77,22	77,22	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwan lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777		3,53	3,74	3,74	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwan lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784		7,34	7,78	7,72	
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwan lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791		14,15	15,00	15,00	
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwan lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	70,25	74,47	74,47			
Gemcytabina	GEMCIT, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	C25.4
	GEMCIT, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224		72,36	76,7	76,7	
	GEMCIT, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143		140,4	148,82	148,82	
	Gembin, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941		170,5	180,73	109,9	
	Gembin, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990832958		36,78	38,99	21,98	
	Gembin, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990832965		493,13	522,72	219,8	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297		20,74	21,98	21,98	
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365		64,1	67,95	67,95	
	Gemcitabine medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390		32,40	34,34	21,98	

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

	Gemcitabine medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990766406		108,00	114,48	109,90	
	Gemcitabine medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990766437		162,00	171,72	164,85	
	Gemliquid, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052		54	57,24	21,98	
	Gemliquid, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069		135	143,1	54,95	
	Gemliquid, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076		270	286,2	109,9	
	Gemsol, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998		54	57,24	21,98	
	Gemsol, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032		270	286,2	109,9	
	Gemsol, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049		540	572,4	219,8	
	Gitrabin, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612		36,78	38,99	21,98	
	Gitrabin, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g	5909990783434		170,5	180,73	109,9	
	Gitrabin, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990783441		341	361,46	219,8	
	Symtabin, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128		43,2	45,79	21,98	
	Symtabin, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142		216	228,96	109,9	
Ifosfamid	Holoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	127,65	C25.4
	Holoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	230,68	230,68	
Lanreotyd	SOMATULINE PR, proszek i rozp. do sporządz. zawiesiny do wstrzykiwan, 30 mg	1 fiol.subs. (+zest.)	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	2 148,12	2 277,01 2	2 277,01	C25.4
	Autogel , roztwór do wstrzykiwan, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416		2 703,73	2 865,95	2 865,95	
	Autogel , roztwór do wstrzykiwan, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515		3 604,62	3 820,90	3 820,90	
	Autogel, roztwór do wstrzykiwan, 120 mg	1 amp-strz a 0,5 ml	5909991094614		4 514,86	4 785,75	4 785,75	
Mitomycyna	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,60	66,36	64,11	C25.4
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwan, 20 mg	1 fiol.	5909990098217		120,96	128,22	128,22	
Oktreotyd	Octreotidum Sandostatin, roztwór do wstrzykiwan, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	37,80	40,07	40,07	C25.4
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwan, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042913		48,60	51,52	51,52	
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządz. zawiesiny do wstrzykiwan, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513		5 241,24	5 555,71	5 555,71	
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządz. zawiesiny do wstrzykiwan, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		3 763,04	3 988,82	3 988,82	
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządz. zawiesiny do wstrzykiwan, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711		2 306,88	2 445,29	2 445,29	
Oksaliplatyna	OXALIPLATIN KABI, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,20	45,79	45,79	C25.4
	OXALIPLATIN KABI, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990798254		86,40	91,58	91,58	
	OXALIPLATIN KABI, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827381		162,00	171,72	171,72	
	OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990859146		40,50	42,93	42,93	
	OXALIPLATIN KABI, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990859153		81,00	85,86	85,86	
	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990018369		45,54	48,27	48,27	
	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990018376		91,09	96,56	96,54	
	Oksaliplatyna medac, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 0,15 g	5909990080656		136,63	144,83	144,81	
	Oxaliplatin Hospira, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437		43,20	45,79	45,79	
	Oxaliplatin Hospira, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444		86,40	91,58	91,58	
	Oxaliplatin Hospira, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990686179		162,00	171,72	171,72	
	Oxaliplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990084852		43,20	45,79	45,79	
	Oxaliplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990084869		81,00	85,86	85,86	
	Oxaliplatin Teva, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990683291		151,20	160,27	160,27	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50mg)	5909990018345		194,40	206,06	48,27	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100mg)	5909990018352		378,00	400,68	96,54	
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządz. rozt. do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150mg)	5909990081424		540,00	572,40	144,81	
Oxaliplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	43,74	46,36	46,36			

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

	Oxaliplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168		81,00	85,86	85,86	
	Oxaliplatinum Accord, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206		154,44	163,71	163,71	
Winblastyna	Vinblastin-Richter, proszek i rozp. do sporządz. rozt. do wstrzykiwan, 5 mg	10 fiol.subs. + rozp	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216,00	228,96	228,96	C25.4
Winkrystyna	Vincristin-Richter, proszek i rozp. do sporządz. rozt. do wstrzykiwan, 1 mg	10 fiol.subs. + rozp	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,20	274,75	274,75	C25.4
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493		26,19	27,76	27,76	
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwan, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	133,25	133,25	
Winorelbina	Navelbine, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 1 ml	5909990173617	1042.1,	740,84	785,29	785,28	C25.4
	Navelbine, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 amp. a 5 ml	5909990173624	Vinore binum inj	3 704,17	3 926,42	3 926,42	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2,	174,59	185,07	185,07	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	Vinore binum p.o.	261,88	277,59	277,59	
	Navirel, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinore binum inj	745,20	789,91	785,28	
	Navirel, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990573349		1 490,40	1 579,82	1 579,82	
	Neocitec, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1ml	5909990668045		64,80	68,69	68,69	
	Neocitec, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5ml	5909990668052		291,60	309,10	309,10	
	Vinorelbin-Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 1 ml	5909990573172		64,80	68,69	68,69	
	Vinorelbin-Ebewe, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990573189		291,60	309,10	309,10	
Vinorelbine Polpharma, konc. do sporządz. rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol. a 5 ml	5909990731374	1 058,40	1 121,90	1 121,90			

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.; http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf
Wszystkie Leki wydawane są bezpłatnie z zerową opłatą świadczeniobiorcy.

W ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa w rozpoznaniu C25.4 (rozpoznanie główne) stosowane są obok ewerolimusa również: sunitynib i oktretoid [źródło: pismo NFZ z dn. 28.05.2013 nr NFZ/CF/DGL/2013/073/0166/W/13979/TC].

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla ewerolimusu w populacji z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworami neuroendokrynnymi trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w analizie wnioskodawcy wskazano sunitynib (Sutent®) oraz naturalny przebieg choroby, rozumiany jako brak leczenia przyczynowego (placebo). Zestawienie wybranych komparatorów, kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia **Błąd! Nieprawidłowy odsyłacz do zakładki: wskazuje na nią samą.**

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 Sunitynib (Sutent®)	<ul style="list-style-type: none"> Rekomendowany przez polskie oraz światowe zalecenia praktyki klinicznej w leczeniu pacjentów z pNET. Zarejestrowany w tym samym wskazaniu co oceniana technologia. Ta sama populacja docelowa obu leków. Zbieżność przeciwwskazań dla stosowania obu analizowanych leków. Podobny sposób podawania obu leków (doustnie: sunitynib: kapsułki, ewerolimus: tabletki). 	Sunitynib ocenia się jako odpowiedni pod względem klinicznym komparator dla ewerolimusu, argumenty podane przez wnioskodawcę są poprawne. Wytyczne europejskie i światowe sugerują podobny poziom efektywności klinicznej sunitynibu i ewerolimusu.
Komparator 2 Naturalny przebieg choroby (brak leczenia przyczynowego, czyli zastosowanie placebo).	<ul style="list-style-type: none"> Możliwość wykazania skuteczności klinicznej i oceny profilu bezpieczeństwa. 	Nie jasne określenie „naturalnego przebiegu choroby (brak leczenia przyczynowego, czyli zastosowanie placebo)”. Nie podano czy naturalny przebieg choroby oznacza oprócz braku leczenia przyczynowego również brak leczenia objawowego. W ocenie Agencji powinno się wziąć pod uwagę również leczenie objawowe.

Wybrane przez wnioskodawcę komparatory są zgodne ze wytycznymi leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworami neuroendokrynnymi trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, jak również z opiniami ekspertów klinicznych, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinie.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Autorzy analizy klinicznej (AEK) wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie niezależnych przeglądów systematycznych dotyczących efektywności klinicznej schematów leczenia w przedmiotowym wskazaniu. W przeglądzie uwzględniono wszystkie odnalezione doniesienia spełniające kryteria włączenia (patrz Tabela 15), bez względu na datę ich publikacji.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 51 opracowań (badań) wtórnych, w których autorzy AEK wnioskodawcy zebrali dane dotyczące efektywności klinicznej ewerolimusu: 3 przeglądy systematyczne, 5 raportów HTA, 1 analiza zbiorcza oraz 42 przeglądy niesystematyczne.

W toku kontrolnego wyszukiwania przeprowadzonego przez Agencję nie odnaleziono przeglądów systematycznych innych, niż te włączone do AEK wnioskodawcy (szczegóły dotyczące wyszukiwania Agencji – patrz. Rozdz. 3.3.1.1).

Tabela 14. Opublikowane przeglądy systematyczne i meataanalizy, oceniające efektywność kliniczną i bezpieczeństwo ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki [AEK, Lebwochl 2011]

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Lebwochl 2011</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy.</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Nie podano.</p>	<p>Cel: Ocena zastosowania ewerolimusu w leczeniu onkologicznym.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Przegląd bez ograniczeń czasowych. Brak podanej daty odcięcia.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed (ręcznie przeszukiwano referencje odnalezionych badań); przeszukano także doniesienia z kongresów związanych z tematyką onkologiczną.</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami.</p> <p>Interwencja: ewerolimus, rapamycyna.</p> <p>Komparatory: nie podano.</p> <p>Metodyka: wszystkie opublikowane badania oraz abstrakty, dostosowane do analizowanego problemu zdrowotnego</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim</p>	<p>Włączone badania (rozd. poświęcony EVE): 1 badanie II fazy (RADIANT-1) oraz 2 RCT III fazy (RADIANT-2, RADIANT-3).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wyniki badań II i III fazy wykazały znaczące działanie ewerolimusu w monoterapii lub w skojarzeniu z okreotydem LAR wśród pacjentów z NET; • Ewerolimus w skojarzeniu z okreotydem LAR redukuje ryzyko progresji w porównaniu do monoterapii okreotydem LAR o 23%, (wydłużenie PFS średnio o 5,1 mies.); • Zdarzenia niepożądane najczęściej występujące w badaniach III fazy to zapalenia, a także w stopniu 3/4: hiperglikemia, biegunka i zmęczenie. <p>Wnioski autorów przeglądu: ewerolimus stanowi znaczący postęp w terapii wielu typów nowotworów, w tym zaawansowanym pNET. Autorzy przeglądu sugerują, że ewerolimus jest potencjalnie obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu przedmiotowego problemu zdrowotnego, zarówno w monoterapii jak też w skojarzeniu z innymi substancjami czynnymi.</p>
<p>Faivre 2010</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Association d'Aide à la Recherche et à l'Enseignement en Cancerologie (AAREC), Clichy, France.</p>	<p>Cel: ocena nowych terapii przeciwnowotworowych stosowanych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: Do stycznia 2010 r.</p> <p>Przeszukiwane źródła danych: PubMed, EMBASE; ręczna weryfikacja referencji uzyskanych publikacji.</p>	<p>Populacja: pacjenci z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym wyspiakiem trzustki, rakowiakiem.</p> <p>Interwencja: nowe terapie przeciwnowotworowe, tj.: sunityn b, sorafenib, bewacyzumab, talidomid, inhibitory mTOR, rapamycyna, rapalogi, inhibitory IGF1-R, temozolomid, streptozocyna, analogi somatostatyny oraz przebieg naturalny.</p> <p>Komparatory: nie podano.</p> <p>Metodyka: badania kliniczne.</p> <p>Inne: publikacje w j. angielskim.</p>	<p>Włączone badania: w ocenie ewerolimusu uwzględniono m.in. badanie II fazy (RADIANT-1) i 2 RCT III fazy (RADIANT-2 i RADIANT-3).</p> <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> - istotne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od nawrotu w grupie pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym także trzustki, którzy przyjmowali ewerolimus, w porównaniu do grupy przyjmującej placebo, - badania wskazują na akceptowalny profil bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu. <p>Wnioski autorów przeglądu: analogi somatostatyny (i ewerolimus) oraz sunitynib wykazują działanie antynowotworowe wśród pacjentów z NET. AS wykazują skuteczność głównie wśród pacjentów z rakowiakami oraz zdarzeniami wątrobowymi, natomiast sunityn b u pacjentów z pNET. Oczekuje się na wyniki badań nad ewerolimusem w monoterapii lub w skojarzeniu z okreotydem.</p>

W 2 powyżej opisanych przeglądach systematycznych dotyczących efektywności klinicznej ewerolimusu uwzględniono głównie: badania kliniczne II (RADIANT-1) i III fazy (RADIANT-2, RADIANT-3), natomiast w AEK wnioskodawcy oparto się na dostępnych doniesieniach najwyższej jakości, czyli badaniach III fazy (RADIANT-2, RADIANT-3). Należy mieć na uwadze, że w okresie powstania opracowań wtórnych wyniki badania RADIANT-2 i RADIANT-3 dostępne były w postaci abstraktów, mimo to ich autorzy podkreślili kliniczną korzyść z zastosowania ewerolimusu w leczeniu pNET.

W AEK wnioskodawcy, w wykazie przeglądów systematycznych uwzględniono również publikację Oberg 2012, której celem była ocena terapii stosowanych w leczeniu pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi. W ocenie Agencji publikacja ta nie spełnia kryteriów przeglądu systematycznego (nie podano m.in. słów kluczowych przyjętych podczas wyszukiwania, czy zakresu czasowego wyszukiwania).

Ponadto w AEK wnioskodawcy opisano również abstrakt: Signorovitch 2012 i prezentację opracowaną dla firmy Novartis: Signorovitch 2011 porównujące pośrednio ewerolimus z sunitynibem poprzez grupę placebo u pacjentów z zaawansowanym pNET. W związku z faktem, iż jest to opracowanie wtórne umieszczono je w niniejszym punkcie AWA.

Porównanie uwzględniało skorygowane różnice (demograficzne, stan sprawności, czas od diagnozy, umiejscowienie choroby, przerzuty odległe i wcześniejsza terapia) między danymi z badań RADIANT-3 oraz A1681111. Po przeprowadzonym dopasowaniu, wszystkie charakterystyki wstępne pacjentów zostały zrównoważone pomiędzy badaniami. Do analizy włączono 394 pacjentów z badania RADIANT-3 (wyłączono 15 chorych ze stopniem sprawności 2 wg WHO i 1 osobę, dla której brakowało danych dotyczących charakterystyki wstępnej) i wszystkich 171 chorych z badania A6181111. Ewerolimus był związany z wydłużeniem przeżycia całkowitego w porównaniu do placebo w A6181111 ($HR_{zgon}=0,61$ [95% CI: 0,38; 0,98], $p=0,04$). Nie obserwowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy ewerolimusem a sunitynibem w stosunku do przeżycia całkowitego ($HR_{zgon}=0,81$ [95% CI: 0,49; 1,31] lub przeżycia wolnego od progresji choroby ($HR_{progresja}=0,84$ [95% CI: 0,46; 1,53]). Dodatkowo tylko w prezentacji Signorovitch 2011 przedstawiono wyniki porównujące zdarzenia niepożądane. W grupie ewerolimusu w porównaniu z sunitynibem obserwowano istotnie statystycznie częściej: obrzęk obwodowy i gorączkę ($p<0,05$), natomiast w grupie sunitynibu w porównaniu z ewerolimusem znamienne statystycznie częściej występowała: neutropenia, zmiana koloru włosów i nadciśnienie tętnicze ($p<0,05$). Pomiędzy ocenianymi technologiami dla pozostałych punktów końcowych, tj.: zapalenia jamy ustnej, wysypki, biegunki, zmęczenia, anemii nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych była tworzona na drodze konsensusu między dwoma analitykami. W celu odnalezienia najbardziej wiarygodnych doniesień naukowych, dotyczących efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ocenianych schematów leczenia, autorzy AEK wnioskodawcy przeprowadzili przegląd medycznych baz danych:

- Medline, Embase, Cochrane Library dla pierwotnych dowodów naukowych,
- Medline, Embase, CRD, Cochrane Library, NICE, INAHTA, EMA, Health Canada, CADTH, NIHR HTA, ASCO, ESMO dla wtórnych dowodów naukowych (raportów HTA, przeglądów systematycznych, meta-analiz lub analiz zbiorczych),
- inne niż Medline, Embase i Cochrane Library bazy danych dla doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych.

Dodatkowo, pierwotnych badań klinicznych oraz opracowań (badań) wtórnych poszukiwano również w referencjach odnalezionych opracowań.

Selekcji opracowań dokonywali niezależnie dwaj analitycy, stopień zgodności między nimi oszacowano na ok. 98%. Wyszukiwanie zostało ograniczone czasowo, jako datę odcięcia przyjęto ostatni dzień wyszukiwania, tj. 15.12.2012 r. W analizie wnioskodawcy uwzględniono wszystkie doniesienia bez względu na datę opublikowania. Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie, zgodnie z wytycznymi AOTM. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

W dniu 26.07.2013 r. w Agencji przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne badań pierwotnych i wtórnych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo ewerolimusu w leczeniu pNET, w porównaniu z dowolnym komparatorem, w którym jako datę odcięcia przyjęto 15.12.2012 r. W bazach Medline, Embase oraz Cochrane poszukiwano badań w języku polskim lub angielskim. Nie odnaleziono innych publikacji niż te włączone do analizy wnioskodawcy.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [źródło: AEK wnioskodawcy]

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dorośli chorzy z postępującym, nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki	Uwzględniono inną subpopulację, niż określoną w kryteriach włączenia lub lek stosowano u zdrowych ochotników.	Określenie „dorośli” wymaga doprecyzowania. Ze względu na międzynarodowy charakter większości badań, status osoby dorosłej (pełnoletniej) osiągany jest w różnym wieku. Określając populację badaną należy podać konkretny przedział wiekowy pacjentów.
Interwencja	Stosowanie preparatu ewerolimus w analizowanym wskazaniu	Stosowanie ewerolimusu w terapii innych schorzeń.	Brak sprecyzowania dawki leku oraz częstotliwości jego przyjmowania przez pacjentów.
Komparatory	Podawanie sunitynibu (refundowana technologia opcjonalna) lub placebo (brak leczenia przyczynowego rozumiany jako naturalny przebieg choroby) w analizowanym wskazaniu	Porównanie ewerolimusu z innymi komparatorami od tych, uwzględnionych w analizie.	Patrz – Tabela 13.
Punkty końcowe	Efekty terapeutyczne (przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, ryzyko zdarzeń związanych z progresją choroby, wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby, zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej, zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, jakość życia) oraz profil bezpieczeństwa	Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia z przeglądu.	Punkty końcowe określone prawidłowo.

	(ryzyko wystąpienia: poszczególnych działań niepożądanych (w tym także poważnych), rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych, konieczności zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych, zgody z powodu zastosowanego leczenia)		
Typ badań	RCT i nRCT (ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) oraz badania o niższej wiarygodności (ocena bezpieczeństwa)	Brak zdefiniowanych kryteriów wykluczenia z przeglądu.	Typ badań określony prawidłowo.
Inne kryteria	Badania w języku angielskim, francuskim, niemieckim oraz polskim; wyłącznie badania z udziałem ludzi, ocena wiarygodności wyselekcjonowanych RCT: ≥ 2 pkt. w skali <i>Jadad</i>	Lek oceniano pod kątem właściwości farmakodynamicznych i farmakokinetycznych lub testowano przy zastosowaniu modeli zwierzęcych.	Kryteria określone prawidłowo.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 3 pierwotne badania z randomizacją oraz 10 badań niższej jakości.

Do analizy głównej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa włączono 1 badanie porównujące ewerolimus z placebo (RADIANT-3) oraz 1 badanie porównujące sunitynib z placebo (A1681111). W dodatkowej analizie profilu bezpieczeństwa wykorzystano badanie porównujące ewerolimus + oktreotyd z placebo + oktreotyd (RADIANT-2). Dodatkowo, do analizy włączono 5 badań bez grupy kontrolnej o niższej wiarygodności (I i II fazy) oraz 5 opisów przypadków.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy [Yao 2011, Raymond 2011, Pavel 2011]

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
RADIANT-3 Yao 2011 Yao 2010* De Vries 2011* De Vries 2011 (b)** Strosberg 2011* Strosberg 2011** Lombard-Bohas 2011** Shah 2011* Snyder 2011** McGrath** Strimpakos 2011 Shah 2011 (b)* Pommier 2011* Ito 2012 Ito 2011* Horsch 2011* Hobday 2011* NCT00510068 CRAD001C2324 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Oncology.	Międzynarodowe (18 krajów), wieloośrodkowe (82 ośrodki) randomizowane, badanie kontrolowane placebo podwójnie zaślepienie ¹ , III fazy, Typ: IIA, <i>superiority</i> . Okres obserwacji: VI 2007 – V 2009 Skala Jadad: 4/5.	<ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus² (10 mg/dobę doustnie) + BSC (średni okres leczenia: 8,79 mies.) • PLC + BSC (średni okres leczenia: 3,74 mies.) Terapie dodatkowe: m.in. podanie analogów somatostatyny - około 40% pacjentów z obydwu analizowanych grup.	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r.ż.; • wysoko lub średnio zróżnicowany, zaawansowany (nieoperacyjny lub z przerzutami) pNET; • udokumentowana radiologicznie progresja choroby (wzrost rozmiarów guza) w okresie 12 miesięcy przed randomizacją; • zmiana mierzalna wg kryteriów RECIST 1.0; • stopień sprawności ≤ 2 wg skali WHO; • prawidłowa funkcja szpiku, wątroby oraz nerek; kontrolowany poziom tłuszczów i glukozy <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • embolizacja tętnic wątrobowych w okresie 6 miesięcy przed rozpoczęciem badania (w okresie 1 miesiąca przed włączeniem do badania w przypadku obecności zmian mierzalnych w innych lokalizacjach), • ablacja prądem o częstotliwości radiowej lub krioablacja przerzutów do wątroby w okresie 2 miesięcy przed włączeniem do badania, • jakakolwiek ciężka lub niekontrolowana choroba, • wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR • przyjmowanie glukokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych przez długi czas. 	<u>Pierwszorzędowe:</u> Przeżycie wolne od progresji PFS (ocena badacza) <u>Drugorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR), • Czas trwania odpowiedzi (DOR), • Przeżycie całkowite (OS), • Bezpieczeństwo

			<p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N = 410 n = 207 (EVE + BSC) n = 204 (PLC + BSC)</p> <p>*w publikacji Ito 2011 oraz Ito 2012 wyodrębniono wyniki dla subpopulacji pacjentów japońskich: N=40 n=23 (EVE +BSC) n=17 (PLC + BSC)</p>	
<p>A1681111 Raymond 2011 Raymond 2009* FDA sunitynib 2011** FDA Sutent 2011** Wachter 2010* Raymond 2010* Niccoli 2010* NCT00428597 Vinik 2012*</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer.</p>	<p>Międzynarodowe (11 krajów), wieloośrodkowe (42 ośrodki), randomizowane badanie kontrolowane placebo podwójnie zaślepione, III fazy. Typ: IIA, <i>superiority</i>. Okres obserwacji: VI 2007 – IV 2009 Skala Jadad: 3/5</p>	<ul style="list-style-type: none"> Sunityn b (37,5 mg³) doustnie, raz dziennie (średnio przez 4,6 mies.)⁴ Placebo (średnio przez 3,7 mies.) <p>Terapie dodatkowe: m.in. podanie analogów somatostatyn - 39% pacjentów z obydwu analizowanych grup.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ≥ 18 r.ż.; obecność nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego, zaawansowanego i/lub z przerzutami pNET (wg klasyfikacji WHO z 2000 r.) potwierdzona cytologicznie lub histologicznie; udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania, określona wg kryteriów RECIST; obecność ≥ 1 mierzalnego ogniska nowotworowego (<i>target lesions</i>); stopień sprawności 0 (prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności) lub 1 (objawy choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy) wg skali ECOG; prawidłowe funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe oraz nerkowe; dostępne raporty patologiczne z okresu skriningowego z określonym indeksem Ki-67; podpisanie zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> pacjenci z nisko zróżnicowanym pNET (wg WHO 2000); wcześniejsze leczenie inh bitorem kinazy tyrozynowej lub VEGF; obecność w ciągu ostatnich 12 miesięcy incydentów sercowych lub zatoru tętnicy płucnej; obecność zaburzeń rytmu serca lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG; symptomatyczne (objawowe) przerzuty do mózgu; frakcja wyrzutowa lewej komory ≤50%. <p><u>Liczebność grup:</u></p> <p>N=171 n=86 (SUN + BSC) n=85 (PLC + BSC)</p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u> przeżycie wolne od progresji (PFS)</p> <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Przeżycie całkowite (OS) Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) Bezpieczeństwo Jakość życia – wyniki raportowane przez pacjenta (wg kwestionariusza QLQ-C30)
<p>RADIANT-2 Pavel 2011 Pavel 2011** Baudin 2011** Pavel 2010* Yao 2011* Wolin 2011* Yao 2012 * Gross 2011* Baudin 2011* Ruszniewski 2011* Anthony 2011* Yao 2011*</p>	<p>Międzynarodowe (16 krajów), wieloośrodkowe, randomizowane badanie kontrolowane placebo podwójnie zaślepione, III fazy. Typ: IIA, <i>superiority</i>. Okres obserwacji: I 2007 – IV 2010 Skala Jadad: 5/5</p>	<ul style="list-style-type: none"> Ewerolimus (10 mg/dobę doustnie) + oktretoid (30 mg co 28 dni domięśniowo); średni okres leczenia: 37 tyg. PLC + oktretoid (30 mg co 28 dni domięśniowo); średni okres leczenia: 36,6 tyg. 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat, wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny (nieoperacyjny lub z przerzutami), udokumentowana radiologicznie progresja choroby w okresie 12 miesięcy przed randomizacją, objawy wydzielnicze w historii choroby (biegunka lub uderzenia gorąca) związane z zespołem rakowiaka, choroba mierzalna według kryteriów RECIST, stan zdrowia pacjenta w skali WHO ≤ 	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji choroby, przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie, zmiana poziomu biomarkerów choroby nowotworowej, zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej, profil bezpieczeństwa.

NCT00412061 CRAD001C232 5 <u>Źródło finansowania:</u> Novartis Pharmaceutical s			2, • prawidłowe wyniki badań hematologicznych, testów wątrobowych oraz funkcji nerek, • prawidłowa kontrola poziomu lipidów, pisemna zgoda na udział w badaniu. <u>Kryteria wykluczenia:</u> • nowotwór neuroendokryny niski zróżnicowany lub o wysokim stopniu złośliwości. <u>Liczebność grup:</u> N= 429 n=216 (EVE + OKTR), w tym subpopulacja pacjentów z pNET = 11 n=213 (PLC + OKRT), w tym subpopulacja pacjentów z pNET = 15	
---	--	--	---	--

*dostępne w formie abstraktów; **dostępne w formie posterów, prezentacji, doniesień konferencyjnych, QLQ-C30 – kwestionariusz jakości życia C30 v.3.0 wg European Organization for Research and Treatment of cancer(EORTC).

¹ po stwierdzeniu progresji choroby 73% pacjentów przyjmujących wcześniej placebo otrzymało ewerolimus (cross-over; terapię ewerolimusem kontynuowano bez zaślepienia); ²Dopuszczano opóźnienia w podawaniu i redukcję dawek w przypadku wystąpienia istotnych klinicznie działań niepożądanych, podejrzewanych o związek z leczeniem. Dozwolone było dwukrotne zmniejszenie dawki leku: do 5 mg dziennie lub 5 mg 1x/2dni. Leczenie kontynuowano do progresji choroby, wystąpienia nieakceptowanych działań niepożądanych lub przerwania stosowania leku na czas ≥ 3 tygodni lub wycofania zgody pacjenta; u 40% pacjentów stosowano analogi somatostatyny; ³dopuszczano przerwy w podawaniu i redukcję dawek do 25 mg/dobę w przypadku wystąpienia działań niepożądanych, a następnie wzrost dawki, jeżeli działania stopnia ≥ 2 ustąpiły; dopuszczano wzrost dawki do 50 mg/dobę, gdy pacjent nie odpowiadał na leczenie i miał działania niepożądane związane z leczeniem, niehematologiczne stopnia ≤ 1 lub hematologiczne ≤ 2 podczas pierwszych 8 tygodni badania; ⁴ dozwolono stosowanie: analogów somatostatyny, leków przeciwwymiotnych lub przeciwbiegunkowych, leków przeciwzakrzepowych (warfaryna), czynników stymulujących tworzenie kolonii granulocytów (erytropoetyny, darbopoetyny), terapii przeciwbólowej (głównie opioidów i niesteroidowych leków przeciwzapalnych); pakietów krwinek czerwonych oraz transfuzji płytek krwi; hormonalnej terapii zastępczej; bisfosfonianów w leczeniu przerzutów do kości; radioterapii paliatywnej; innego leczenia przeciwnowotworowego włączając chemioterapię, bioterapię, terapię hormonalną czy immunoterapię.

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniach włączonych do analizy głównej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskodawcy [źródło: AEK wnioskodawcy]

Punkt końcowy	Badanie	
	RADIANT-3 [Yao 2011]	A1681111 [Raymond 2011]
Przeżycie wolne od progresji (PFS)	Czas, jaki upłynął od randomizacji do pierwszego udokumentowanego objawu progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek przyczyny. W przypadku: <ul style="list-style-type: none"> • niewystąpienia progresji lub zgonu do daty przyjętej za graniczną dla analizy, dane były cenzorowane do daty ostatniej prawidłowej oceny guza lub daty rozpoczęcia innej terapii przeciwnowotworowej¹. • Wystąpienia zdarzenia przy braku ≥ 2 wcześniejszych wyników oceny, dane cenzorowano do daty ostatniej prawidłowej oceny. W przypadku braku jakiegokolwiek oceny nowotworu poza badaniem wstępnym, dane cenzorowano do dnia randomizacji.	Czas, jaki upłynął od randomizacji do pierwszego udokumentowanego objawu progresji choroby lub śmierci z jakiegokolwiek powodu. Dane pacjentów, u których ocena wyjściowych parametrów była nieadekwatna dla PFS cenzurowane były dniem randomizacji.
Odpowiedź na leczenie (ORR)	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST w wersji 1.0 (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>). Potwierdzona odpowiedź to taka, która utrzymywała się ≥ 4 tygodni.	Odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST w wersji 1.0 (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>). Potwierdzona odpowiedź to taka, która utrzymywała się ≥ 4 tygodni.
Ryzyko wystąpienia zdarzeń związanych z progresją choroby	Zgon lub progresja choroby.	Zgon lub progresja choroby.
Przeżycie całkowite (OS)	Czas od momentu randomizacji do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.	Nie podano definicji punktu końcowego.
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR)	-	Czas przedstawiony w miesiącach od wystąpienia pierwszej obiektywnej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do wystąpienia obiektywnie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny.

Zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki	Nie podano definicji punktu końcowego.	Nie podano definicji punktu końcowego.
Zmiana wielkości guza względem wielkości początkowej	Oceniana na podstawie trójfazowej tomografii komputerowej oraz rezonansu magnetycznego	-
Profil bezpieczeństwa	Działania niepożądane oceniano w oparciu o National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0). Monitorowano i rejestrowano wszystkie zdarzenia niepożądane, regularnie monitorowano wskaźniki hematologiczne i biochemiczne oraz czynności życiowe i badania fizykalne co 4 tyg.	Działania niepożądane oceniano w oparciu o National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (version 3.0). Rejestrowano wskaźniki biochemiczne, badania fizykalne oraz ocenę czynności życiowych.
Jakość życia	-	Wyniki raportowane przez pacjenta wg kwestionariusza QLQ-C30 (European Organization for Research and Treatment of Cancer).

¹W punkcie odcięcia dla analizy przedstawionej w publikacji Yao 2011 terapię kontynuowało 23% pacjentów otrzymujących ewerolimus i 13% pacjentów otrzymujących placebo.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Dowody naukowe włączone do AEK wnioskodawcy wyselekcjonowano i przeanalizowano w oparciu o wytyczne AOTM, Cochrane Collaboration oraz rozporządzenie ws. minimalnych wymagań. Zgodnie z nimi, włączone do analizy randomizowane badania kliniczne oceniono wg skali Jadad oraz GRADE, natomiast metodykę badań o niższej wiarygodności opisano ogólnie, w tym uwzględniono skalę GRADE.

Do podstawowej analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii włączono 1 randomizowane, podwójnie zślepienie badanie kliniczne III fazy, bezpośrednio porównujące ewerolimus z placebo wśród pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (RADIANT-3) oraz 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy dotyczące sunitynibu kontrolowane placebo w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (A1681111), które włączono z zamiarem dokonania porównania pośredniego ewerolimusu z sunitynibem. W obliczu różnic metodologicznych wymienionych badań niemożliwe było porównanie pośrednie, dlatego ograniczono się do zestawienia danych z wymienionych badań.

Analizowana próba kliniczna RADIANT-3 uzyskała **4 punkty w skali Jadad** na 5 możliwych do zdobycia, ponieważ autorzy publikacji nie przedstawili informacji na temat sposobu przeprowadzonej randomizacji. Podano natomiast, że randomizacja przebiegała z uwzględnieniem stratyfikacji pod względem wcześniejszej chemioterapii (stosowana vs. niestosowana) oraz stopnia sprawności wg WHO (0 vs. 1 lub 2). Mimo podwójnego zaślepienia badania umożliwiono jego odślepienie, gdy badacz stwierdził progresję choroby (której kryteria określono wg RECIST), a pacjent mógł być przeniesiony do grupy leczonych ewerolimusem w badaniu *open-label (cross-over)*. Ostatecznie, po stwierdzeniu progresji choroby, 143 pacjentów (73%) przyjmujących wcześniej placebo zostało poddanych terapii ewerolimusem. Punkty końcowe dotyczące efektywności klinicznej oceniono dla wszystkich podlegających randomizacji pacjentów (analiza ITT). Analizie bezpieczeństwa podlegali natomiast wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanej substancji czynnej i poddani zostali co najmniej jednemu badaniu kontrolnemu oceniającemu bezpieczeństwo stosowania leku (mITT).

Drugie z włączonych do analizy głównej AEK badań klinicznych to próba A1681111, które uzyskało **3 punkty w skali Jadad** na 5 możliwych do zdobycia. Za błędy metodologiczne uznano brak opisu metod randomizacji oraz procesu zamaskowania pacjentów w grupach, co może w nieznaczny sposób wpłynąć na przeszacowanie wyników. Należy także zaznaczyć, że niniejsze badanie, za rekomendacją Komisji ds. Monitorowania Leków, po ponad 1,5 roku jego trwania, zostało przerwane ze względu na wysoki odsetek zgonów oraz poważne działania niepożądane występujące w grupie kontrolnej (placebo + BSC) względem grupy leczonej sunitynibem. W grupie sunitynibu zaobserwowano też wysoką skuteczność w ocenie głównego punktu końcowego (przeżycie wolne od progresji). W związku z powyższym, badanie odkodowano, a chorym zaoferowano leczenie sunitynibem w ramach oddzielnie prowadzonego badania *open-label*. Łącznie 59 pacjentów (35%) z grupy kontrolnej przeszło na leczenie sunitynibem. Efektywność kliniczną oceniono w oparciu o wyniki wszystkich pacjentów podlegających randomizacji (analiza ITT). Profil bezpieczeństwa podlegał ocenie wśród pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku (mITT).

Badanie RADIANT-2 (randomizowana, podwójnie zaślepiona próba kliniczna III fazy porównująca leczenie ewerolimusem w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem + BSC z długodziałającym oktreotydem + BSC) nie została włączona do analizy głównej ze względu na populację badaną, która obejmowała szersze niż wnioskowane wskazanie, tj. wysoko lub średnio zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne, spośród których przypadki pNET stanowiły jedynie ok. 6% wszystkich rozpoznań w grupie. Wyniki powyższego badania uwzględniono natomiast w poszerzonej analizie bezpieczeństwa.

Dla pozostałych badań o niższej jakości włączonych do dodatkowej oceny efektywności i bezpieczeństwa przedstawiono informacje dotyczące typu badania, charakterystyki włączonej populacji i zastosowanych interwencji.

Nie oceniono jakości przeglądów systematycznych, których metodologię opisano pobieżnie.

Uwagi do jakości badań uwzględnionych w AEK wnioskodawcy:

Do ograniczeń metodyki randomizowanych badań klinicznych dotyczących porównania ewerolimusu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC oraz sunitynibu w skojarzeniu z BSC względem placebo w skojarzeniu z BSC w analizowanym wskazaniu należały:

- brak opisu metody randomizacji i podania okresu obserwacji oraz niewielka liczebność próby (poniżej 100 osób na grupę) w badaniu A1681111,
- poszczególne badania różniły się oceną w skali *Jada*; badanie o akronimie: RADIANT-3 uzyskało odpowiednio 4 punkty, natomiast badanie o numerze A6181111 – 3 punkty.
- W badaniach o akronimach RADIANT-3 i RADIANT-2 oraz A1681111 pacjenci otrzymywali dodatkowo najlepsze leczenie wspomagające, w ramach którego mogły być stosowane różne leki podawane w różnych dawkach i schematach (należy jednak podkreślić, iż autorzy badania podali, że w momencie włączenia do badań nie było różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do stosowania leków w ramach najlepszego leczenia wspomagającego - w związku z czym niniejsze ograniczenie nie powinno mieć większego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników).
- Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej przeprowadzane były zarówno przez badaczy jak i przez centralny komitet oceniający; różnice pomiędzy tymi ocenami utrudniają interpretację uzyskanych wyników.
- W części referencji włączonych do analizy klinicznej (de Vries 2011, Strosberg 2011 (a), Strosberg 2011 (b), Snyder 2011, McGrath, Shah 2011, Pommier 2011, NCT00510068, CRAD001C2324, Raymond 2011) nie podano informacji dotyczącej okresu obserwacji, w jakim zbierano przedstawione wyniki, co uniemożliwiło wytłumaczenie rozbieżności dotyczących ryzyka występowania poszczególnych działań niepożądanych raportowanych we włączonych referencjach.
- W randomizowanym badaniu klinicznym o akronimie RADIANT-3 dotyczącym zastosowania ewerolimusu w analizowanym wskazaniu nie oceniano jakości życia pacjentów, stanowiącej bardzo istotny parametr oceny przez pacjentów zastosowanego leczenia.
- W badaniach RADIANT-3 oraz A1681111 dozwolone były redukcje dawki ewerolimusu w przypadku wystąpienia nadmiernej toksyczności zastosowanego leczenia.
- Uwzględnione w niniejszej analizie randomizowane badania kliniczne porównywały ewerolimus z placebo lub sunitynib z placebo, były zatem badaniami typu *superiority*.
- Badanie A1681111 zostało przedwcześnie zakończone ze względu na wykazanie wyższego ryzyka zgonu i poważnych działań niepożądanych w grupie przyjmującej placebo, jak również wydłużenie przeżycia wolnego od progresji choroby w wyniku zastosowania sunitynibu względem placebo, co utrudnia interpretację uzyskanych w badaniu wyników (wcześniejsze zakończenie badania z powodu pozytywnych efektów klinicznych może być losowym wynikiem a osiągnięte różnice pomiędzy grupami leczenia mogą być przeszacowane).
- W badaniu A1681111 wyniki dla przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) i przeżycia całkowitego (OS) oparto na uciętych (cenzorowanych) danych; w związku z faktem, iż duża liczba pacjentów żyła w momencie przeprowadzenia cenzorowania, nie osiągnięto mediany dla przeżycia całkowitego, co mogło obciążać wyniki w porównywanych grupach i wpłynąć na oszacowanie wartości HR.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa w analizie wnioskodawcy była kompletna i dostatecznie czytelna. Wyniki badań przedstawiono w zestawieniu tabelarycznym oraz w formie opisowej, zarówno dla badań z podstawowej, jak i dodatkowej analizy efektywności klinicznej. Do analizy głównej skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa włączono wyniki dwóch randomizowanych badań klinicznych w postaci publikacji pełno tekstowych oraz abstraktów i doniesień konferencyjnych (łącznie 19 publikacji dla badania RADIANT-3 oraz 9 publikacji dla badania A1681111). Do analizy jakościowej, obok kompletnych danych z pełnotekstowych publikacji, włączono również informacje pochodzące z abstraktów i doniesień konferencyjnych, które w dużej części nie

były spójne ze sobą. W związku z czym analizę skuteczności klinicznej w niniejszej AWA oparto na wynikach badań opublikowanych w pełnych tekstach. (Dalsze informacje – patrz. Rozdz. 3.3.2.). Natomiast w analizie profilu bezpieczeństwa ewerolimusu uwzględniono dane z wszystkich typów doniesień naukowych włączonych do AEK wnioskodawcy, bez względu na ich stopień wiarygodności (publikacje pełno tekstowe, abstrakty, doniesienia konferencyjne).

Nie przeprowadzono analizy ilościowej, gdyż jak zaznaczają autorzy AEK wnioskodawcy, niemożliwe było dokonanie wiarygodnego porównania pośredniego ewerolimusu z jego komparatorem – sunitynibem, ze względu na zbyt dużą heterogeniczność badań. Fakt ten wymieniono jako jedno z ograniczeń przedłożonej analizy. Autorzy AEK wnioskodawcy stwierdzają „zbyt duże różnice w metodyce i sposobie przeprowadzenia uwzględnionych badań klinicznych”.

W toku wyszukiwania autorzy AEK wnioskodawcy odnaleźli w formie abstraktu (Signorovitch 2012) oraz doniesienia konferencyjnego (Signorovitch 2011) badanie wtórne, w którym przeprowadzono porównanie pośrednie ewerolimusu z sunitynibem na podstawie wyników pochodzących od indywidualnych pacjentów uczestniczących w badaniach włączonych do analizy głównej (RADIANT-3, A1681111). Jego wyniki zawarto w analizie głównej AEK wnioskodawcy, jednak jako opracowanie wtórne opisano je w rozdziale 3.2. niniejszej AWA.

Do pozostałych ograniczeń AEK wnioskodawcy, jej autorzy zaliczają:

- „Odnalezienie tylko jednego randomizowanego badania klinicznego porównującego bezpośrednio stosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z BSC z placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym – badanie o akronimie RADIANT-3.
- Randomizowane badanie o akronimie RADIANT-2 dotyczyło porównania ewerolimusu stosowanego w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem względem placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (tylko niewielki odsetek włączonych pacjentów cierpiał na nowotwór neuroendokrynną trzustki – 6%). Stąd, ponieważ obejmowało nie w pełni zgodną z analizowaną populacją uwzględnione zostało jedynie w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa. Ponadto, w badaniu o akronimie RADIANT-2 ocena efektywności klinicznej zastosowanego w badaniu leczenia wynika nie tylko z oceny efektów klinicznych stosowania ewerolimusu, ale również m.in. z wpływu długodziałającego oktreotydu, co jednak zostało zminimalizowane przez porównanie z grupą kontrolną również otrzymującą długodziałający oktreotydu.
- W badaniu o akronimie RADIANT-3 pacjenci z grupy kontrolnej, u których nastąpiła potwierdzona progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu, co znacząco utrudnia ocenę punktu końcowego jakim jest przeżycie całkowite w zależności od zastosowanego leczenia.
- Nie udało się odnaleźć badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną, w których ewerolimus byłby oceniany względem placebo w analizowanym wskazaniu, a które pozwoliłyby na potwierdzenie wyników uzyskanych w randomizowanych badaniach w praktyce klinicznej. Ocenę efektywności praktycznej ewerolimusu udało się jednak przeprowadzić w oparciu o odnalezione wyniki badań bez grupy kontrolnej oraz opisy przypadków.
- W analizie uwzględniono jedynie publikacje w języku angielski, francuskim, niemieckim i polskim.”.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

AEK wnioskodawcy dotycząca ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu oparta jest o badanie typu *superiority* o akronimie RADIANT-3. W związku z opisanymi w poprzednich rozdziałach ograniczeniami w dostępności dowodów naukowych, nie jest możliwe bezpośrednie ani pośrednie porównanie efektywności wnioskowanej technologii z inną, o podobnej skuteczności i profilu bezpieczeństwa. Dlatego też zdecydowano się na proste zestawienie wyników badania RADIANT-3 z danymi uzyskanymi w badaniu dotyczącym efektywności klinicznej sunitynibu w próbie klinicznej A1681111.

Ewerolimus + BSC vs placebo + BSC (porównanie bezpośrednie)

Poniżej przedstawiono wyniki z badania o akronimie RADIANT-3 dotyczące bezpośredniego porównania ewerolimusu (10 mg) w skojarzeniu z BSC z grupą kontrolną otrzymującą placebo w skojarzeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Wyniki zawarte w analizie wnioskodawcy pochodzą z 19 publikacji poświęconych powyższemu badaniu. 4 z nich (Yao 2011, Strimpakos 2011, Ito 2012, CRAD001C2324) są opublikowane w postaci pełnych tekstów, natomiast pozostałe 15 dostępne jest w formie posterów i doniesień konferencyjnych lub abstraktów. W 2 publikacjach analizowano wyniki dla subpopulacji japońskiej biorącej udział w badaniu, których nie włączono do niniejszej AWA. W związku z niską wiarygodnością wyników dostępnych wyłącznie w formie abstraktu czy doniesień

konferencyjnych, w ocenie skuteczności klinicznej ocenianego leku, dla uzyskania większej przejrzystości i wiarygodności danych, w głównych punktach końcowych oparto się na wynikach badań pochodzących z pełnotekstowych publikacji. Mediana okresu obserwacji w badaniach wyniosła 17 miesięcy, a średnia długość leczenia 8,79 miesiąca w grupie ewerolimusu i 3,74 miesiąca w grupie placebo. Wybrane punkty końcowe oceniano zarówno przez lokalnych badaczy, jak też centralny komitet oceniający. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych [źródło: Tab. 3, 10 AEK wnioskodawcy].

Punkt końcowy		Okres obserwacji	EVE + BSC (N=207)	PLC + BSC (N=203)	HR [95% CI]	Wartość p
			Mediana w miesiącach [95% CI]			
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)	Wynik lokalnych badaczy	Mediana 17 miesięcy	11,0 [8,4; 13,9]	4,6 [3,06; 5,39]	0,35 [0,27; 0,45]	<0,001
	Wynik centralnego komitetu oceniającego		11,4 [10,8; 14,8]	5,4 [4,3; 5,6]	0,34 [0,26; 0,44]	<0,001
Przeżycie całkowite (OS)			b.d.	b.d.	1,05 [0,71; 1,55]	0,59

W grupie otrzymującej ewerolimus (10 mg) w skojarzeniu z BSC w porównaniu do placebo w skojarzeniu z BSC wykazano **istotne statystycznie różnice** w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. przeżycia wolnego od progresji choroby (zarówno w ocenie badaczy lokalnych: HR=0,35 (95% CI: 0,27; 0,45), jak i komitetu centralnego: HR=0,34 (95% CI: 0,26; 0,44)). Pomędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie w stosunku do przeżycia całkowitego. W publikacji źródłowej CRAD001C2324, skąd zaczerpnięto powyższe dane, podano, że liczba zdarzeń OS dla okresu obserwacji 17 miesięcy w grupie EVE+BSC wyniosła 51 (24,6%), natomiast w grupie PLC+BSC – 50 (24,6%).

Przeżycie wolne od progresji choroby oceniane było również z uwzględnieniem charakterystyki populacji wejściowej, biorąc pod uwagę dane demograficzne oraz stan kliniczny pacjentów w momencie włączenia do badania. **Wykazano istotnie statystyczną korzyść ze stosowania schematu EVE+BSC względem PLC+BSC w każdej z analizowanych subpopulacji.** Szczegółowe wyniki zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 19).

Tabela 19. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie badanej EVE+BSC w porównaniu do grupy kontrolnej PLC+BSC wśród pacjentów z przedmiotowym wskazaniem w wyodrębnionych subpopulacjach [źródło: tabela 7 AEK wnioskodawcy].

Subpopulacja		Liczebność subpopulacji	HR [95% CI]	Wartość p
Wcześniejsza chemioterapia	Tak	189	0,34 [0,24; 0,49]	<0,001
	Nie	221	0,41 [0,29; 0,58]	
Stopień sprawności WHO	0	279	0,39 [0,29; 0,53]	
	1 lub 2	131	0,30 [0,20; 0,47]	
Wiek	≤65 r. ż.	299	0,39 [0,29; 0,53]	
	>65 r. ż.	111	0,36 [0,22; 0,58]	
Płeć	Mężczyzna	227	0,41 [0,30; 0,58]	
	Kobieta	183	0,33 [0,23; 0,48]	
Rasa	Biała	322	0,41 [0,31; 0,53]	
	Azjatycka	74	0,29 [0,14; 0,56]	
Region zamieszkania	Ameryka	185	0,36 [0,25; 0,52]	
	Europa	156	0,47 [0,32; 0,69]	
	Azja	69	0,29 [0,14; 0,56]	
Wcześniejsze leczenie długo działającymi SST	Tak	203	0,40 [0,28; 0,57]	
	Nie	207	0,36 [0,25; 0,51]	
Stopień zróżnicowania guza	Wysoko zróżnicowany	341	0,41 [0,31; 0,53]	
	Średnio zróżnicowany	65	0,21 (0,11; 0,42]	

Tabela 20 Wyniki AEK dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego [źródło: Tab. 8 10 AEK wnioskodawcy].

Punkt końcowy		Okres obserwacji	EVE + BSC (N=207)	PLC + BSC (N=203)	HR [95% CI]	Wartość p
			Estymator przeżycia - % [95% CI]			
Wskaźnik przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS)	3-mies.	Wynik lokalnych badaczy	84,0 [78,0; 88,4]	58,5 [51,2; 65,0]	bd.	bd.
		Wynik centralnego komitetu oceniającego	87,3 [81,6; 91,3]	64,0 [56,6; 70,4]		
	6-mies.	Wynik lokalnych badaczy	69,5 [62,4; 75,5]	31,9 [25,4; 38,5]		
		Wynik centralnego komitetu oceniającego	74,1 [67,1; 79,9]	39,5 [32,2; 46,7]		
	12-mies.	Wynik lokalnych badaczy	45,6 [37,7; 53,1]	15,4 [10,5; 21,2]		
		Wynik centralnego komitetu oceniającego	49,3 [40,8; 57,2]	17,8 [11,8; 24,9]		
	18-mies.	Wynik lokalnych badaczy	34,2 [25,9; 42,7]	8,9 [4,0; 16,3]		
		Wynik centralnego komitetu oceniającego	38,6 [29,6; 47,5]	7,3 [1,9; 17,8]		
Wskaźnik przeżycia całkowitego (OS)	3-miesięcznego		97,1 [93,6; 98,7]	98,5 [95,5; 99,5]	bd.	bd.
	6-miesięcznego		93,1 [88,7; 95,9]	91,6 [86,8; 94,7]		
	12-miesięcznego		82,3 [76,0; 87,0]	82,6 [76,5; 87,3]		
	18-miesięcznego		73,1 [65,1; 79,6]	73,9 [66,1; 80,2]		
	24-miesięcznego		57,3 [43,0; 69,2]	62,8 [51,1; 72,4]		

Ze względu na brak informacji na temat liczby pacjentów utraconych w kolejnych okresach obserwacji, niemożliwe było określenie istotności statystycznej dla różnic pomiędzy grupą ewerolimusu a placebo w przypadku wskaźnika przeżycia wolnego od progresji. Według danych zawartych w tabeli powyżej, w 3 miesiącu obserwacji odsetek pacjentów wolnych od progresji choroby wynosił 84% w grupie ewerolimusu i 58,5% w grupie placebo, natomiast w 18 miesiącu obserwacji odsetki te zmniejszyły się do 34,2% w grupie ewerolimusu i 8,9% w grupie placebo (wyniki badaczy lokalnych). Wskaźniki przeżycia całkowitego okazały się być wyższe w grupie placebo. Odsetek pacjentów, u których nie odnotowano zgonu po 3 miesiącach obserwacji wynosił 97,1% wśród pacjentów z grupy EVE+BSC oraz 98,5% w grupie PLC+BSC. Po 24 miesiącach obserwacji odsetki te zmniejszyły się do 57,3% i 62,8% odpowiednio w grupie ewerolimusu i placebo.

Tabela 21 Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych (źródło: tab. 13 AEK wnioskodawcy).

Analizowany punkt końcowy		EVE + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RB/RR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [95% CI]*
Obiektywna odpowiedź na leczenie	Wynik lokalnych badaczy	10/207 (4,8)	4/203 (2,0)	2,45 [0,83; 7,30]	>0,05	-
	Wynik centralnego komitetu oceniającego	6/207 (2,9)	1/203 (0,5)	5,88 [0,94; 37,06]	>0,05	-
Całkowita odpowiedź na leczenie	Wynik lokalnych badaczy oraz centralnego komitetu oceniającego	0/207 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Częściowa odpowiedź na leczenie	Wynik lokalnych badaczy	10/207 (4,8)	4/203 (2)	2,45 [0,83; 7,30]	>0,05	-
	Wynik centralnego komitetu oceniającego	6/207 (2,9)	1/203 (0,5)	5,88 [0,94; 37,06]	>0,05	-
Stabilizacja choroby	Wynik lokalnych badaczy	151/207 (72,9)	103/203 (50,7)	1,44 [1,23; 1,69]	<0,05	5 [4; 8]
	Wynik centralnego komitetu oceniającego	163/207 (78,7)	120/203 (59,1)	1,33 [1,17; 1,53]	<0,05	6 [4; 10]
Progresja choroby	Wynik lokalnych badaczy	29/207 (14,0)	85/203 (41,9)	RR=0,33 [0,23; 0,48]	<0,05	4 [3; 6]
	Wynik centralnego komitetu oceniającego	23/207 (11,1)	72/203 (35,5)	RR=0,31 [0,20; 0,48]	<0,05	5 [4; 7]
Zmniejszenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej		123/191 (64,4)	39/190 (20,6)	3,14 [2,35; 4,26]	<0,05	3 [2,3]
Brak zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej		11/190 (5,8)	10/189 (5,3)	1,09 [0,49; 2,46]	>0,05	-
Zwiększenie wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej		43/191 (22,5)	112/189 (59,3)	RR=0,38 [0,28; 0,50]	<0,05	3 [3; 4]

*wartości obliczone przez autorów analizy wnioskodawcy

Ewerolimus wykazał **istotnie statystyczną korzyść** względną w odniesieniu do **stabilizacji choroby** w porównaniu z grupą kontrolną (PLC + BSC): opierając się na wynikach lokalnych badaczy, przy poziomie istotności <0,05 korzyść względna okazała się być o 44% większa niż w grupie kontrolnej (RB=1,44 (1,23; 1,69)). Wartość NNT określono na poziomie 5 pacjentów. Również obliczenia centralnego komitetu oceniającego potwierdziły wyższość grupy ewerolimusu w tym parametrze. Wyniki dla **progresji choroby** także wykazały istotność statystyczną na korzyść ewerolimusu. Ryzyko względne dla omawianego punktu końcowego wg danych lokalnych badaczy było o 77% niższe w grupie EVE + BSC niż w grupie PLC + BSC

(RR=0,33 (0,23; 0,48)). Wartość NNT wyniosła 4. Wyniki opracowane przez centralny komitet oceniający potwierdzają istotne zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby w grupie ewerolimusu. **Wielkość guza uległa istotnemu zmniejszeniu** w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej, gdzie korzyść względna osiągnęła wartość 3,14 (2,35; 4,26) przy $p < 0,05$. Również w kwestii **zwiększenia rozmiaru guza** w porównaniu do wielkości początkowej, w grupie EVE + BSC odnotowano ryzyko względne o 62% niższe niż w grupie PLC + BSC (RR=0,38 (0,28; 0,50)).

Nie odnotowano różnic istotnie statystycznych w następujących parametrach podlegających analizie: obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, brak zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej. W żądanej z porównywanych grup nie obserwowano wystąpienia całkowitej odpowiedzi na leczenie.

Sunitynib + BSC vs placebo + BSC

W AWA wnioskodawcy przedstawiono główne wyniki badania o numerze A6181111 (publikacja pełno tekstowa Raymond 2011), uzupełnione o dane z dodatkowych 2 lat obserwacji dotyczących przeżycia całkowitego (Vinik 2012).

Pacjentów randomizowano w stosunku 1:1 do grupy badanej przyjmującej sunitynib w dawce 37,5 mg, podawany doustnie raz na dobę (N=86) w skojarzeniu z BSC oraz do grupy kontrolnej przyjmującej placebo w skojarzeniu z BSC (N=85). Leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji choroby, nadmiernej toksyczności leczenia lub zgonu. Średni czas leczenia sunitynibem wynosił 4,6 miesiąca, a w grupie placebo 3,7 miesiąca.

Tabela 22 Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych ciągłych [źródło: Tab. 24, 25, AEK wnioskodawcy].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	SUN + BSC mediana [95% CI] (miesiące) N=86	PLC + BSC mediana [95% CI] (miesiące) N=85	HR [95% CI]	Wartość p	NNT [CI 95%]
Przeżycie wolne od progresji choroby	nie podano	11,4 [7,4; 19,8]	5,5 [3,6; 7,4]	0,42 [0,26; 0,66]	<0,001	-
Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia wolnego od progresji choroby	nie podano	71,3 [60,0; 82,5]	43,2 [30,3; 56,1]	bd.	bd.	-
Przeżycie całkowite	nie podano	bd.	bd.	0,41 [0,19; 0,89]	0,02	-
	kwiecień 2011 (2 lata od zakończenia badania)	33,0[25,6; nieosiągnięte]	26,7 [16,4; 35,3]	0,71 [0,47; 1,09]	0,11	-
Wskaźnik 6-miesięcznego przeżycia całkowitego	nie podano	92,6 [86,3; 98,9]	85,2 [77,1; 93,3]	bd.	bd.	-

W grupie sunitynibu w dawce 37,5 mg w skojarzeniu z BSC w porównaniu z grupą kontrolną wykazano istotnie statystycznie **dłuższe przeżycie wolne od progresji choroby**. Również wskaźnik **przeżycia całkowitego** przyjął wartość świadcząca o korzyści wynikającej ze stosowania sunitynibu (HR=0,41 (0,19; 0,89)), mimo to po 2 latach od zakończenia badania pomiędzy grupami nie wykazano różnic znamienych statystycznie (HR= 0,71 (0,41; 1,09)).

Tabela 23 Wyniki analizy skuteczności dla zmiennych dyskretnych [źródło: Tab. 26-30 AEK wnioskodawcy].

Analizowany parametr kliniczny	Okres obserwacji	SUN + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RR/RB/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	NNT [CI 95%]*
Zgon lub progresja choroby	nie podano	30/86 (35)	51/85 (60)	0,58 [0,41; 0,81]	<0,05	4 [3; 10]
Zgon w wyniku progresji choroby		27/86 (31)	48/85 (56)	0,56 [0,38; 0,79]	<0,05	4 [3; 10]
Zgon bez progresji choroby		3/86 (3)	3/85 (4)	0,99 [0,23; 4,19]	>0,05	-
Zgon		9/86 (10)	21/85 (25)	0,42 [0,21; 0,85]	<0,05	8 [4; 35]
Obiektywna odpowiedź na leczenie		8/86 (9,3)	0/85 (0)	7,96 [1,93; 32,76]**	0,007*** <0,05	11 [6; 22]
Całkowita odpowiedź na leczenie		2/86 (2)	0/85 (0)	7,39 [0,46; 119,13] **	>0,05	-
Częściowa odpowiedź na leczenie		6/86 (7)	0/85 (0)	7,76 [1,53; 39,37] **	<0,05	15 [7; 41]
Stabilizacja choroby		54/86 (63)	51/85 (60)	1,05 [0,82; 1,33]	>0,05	-
Progresja choroby		12/86 (14)	23/85 (27)	0,52 [0,28; 0,95]	<0,05	8 [4; 101]

*wartość obliczona przez autorów AEK, **OR_{PETO}, ***wartość z publikacji źródłowej (Raymond 2011)

Podanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC istotnie statystycznie **zmniejszyło ryzyko wystąpienia zgonu lub progresji choroby** o 42% w odniesieniu do stosowania placebo. Parametr NNT w tym punkcie końcowym wyniósł 4. Podobny wynik uzyskano w odniesieniu do **zgonu w wyniku progresji choroby**, który wystąpił 44% rzadziej w grupie sunitynibu niż w grupie placebo (RR=0,56 (0,38; 0,79)). Wyniki badania wykazały

również istotnie statystyczną korzyść z leczenia schematem SUN + BSC pod względem ryzyka wystąpienia **zgonu ogółem**. W grupie badanej ryzyko zgonu występowało 58% rzadziej niż w grupie kontrolnej (RR=0,42 (0,21; 0,85)). **Obiektywną odpowiedź na leczenie obserwowano znamienne statystycznie częściej** w grupie badanej niż w grupie kontrolnej. W grupie SUN wskaźnik OR_{Peto} przy braku wystąpienia zdarzenia w grupie kontrolnej, wyniósł 7,96 (1,93; 32,76), a parametr NNT – 11 (6; 22). Wskaźnik **częściowej odpowiedzi na leczenie** osiągnął wartość $OR_{Peto}=7,76$ (1,53; 39,37), natomiast parametr NNT – 15 (7; 41). Stosowanie sunitynibu w skojarzeniu z BSC w porównaniu do grupy kontrolnej istotnie statystycznie zmniejszało też ryzyko wystąpienia **progresji choroby**..

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy porównywanymi grupami w odniesieniu do wystąpienia zgonu bez progresji choroby, a także uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie oraz stabilizacji choroby.

W omawianym badaniu jednym z punktów końcowych była jakość życia, którą oceniano na podstawie kwestionariusza EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*). Istotnie statystycznie okazało się pogorszenie jakości życia pacjentów z grupy badanej związane z wystąpieniem biegunki ($p<0,05$) oraz bezsenności ($p=0,04$).

W niniejszym punkcie nie opisano wyników dotyczących skuteczności ewerolimusu z badań o niższej jakości.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc¹.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych występujących podczas prowadzonych badań klinicznych III fazy (częstość występowania $\geq 1/10$) zalicza się: zakażenia (w tym: wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji "zakażenia i zarażenia pasożytnicze" (takie jak zapalenie płuc, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B]), niedokrwistość, małopłytkowość, hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicerydemia, brak łaknienia, zaburzenia smaku, ból głowy, zapalenie płuc, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości, wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci, zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka, zmniejszenie masy ciała.

W badaniach klinicznych, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji.

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem (zaleca się kontrolowanie czynności nerek).

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

Wyniki z analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy

W badaniu o RADIANT-3 stosunek przyjętej dawki leku lub placebo w porównaniu do zaplanowanej dawki wyniósł 0,86 w grupie badanej i 0,97 w grupie kontrolnej. Planowane natężenie leku wynosiło 10 mg/dobę. Zmiany w schemacie leczenia (redukcje dawki leku lub czasowe zaprzestanie leczenia) były konieczne u 59% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus i u 28% chorych przyjmujących placebo.

Wyniki dotyczące pierwotnej oceny bezpieczeństwa z badania RADIANT-3 pochodzą z dnia 28 lutego 2010 roku (mediana okresu obserwacji 17 miesięcy w populacji ogólnej), natomiast wyniki dotyczące przedłużonej oceny bezpieczeństwa z dnia 3 czerwca 2010 roku (mediana okresu obserwacji 20,1 miesiąca). Wyniki dla przedłużonej oceny dostępne są jedynie w formie doniesień konferencyjnych oraz abstraktów. AEK wnioskodawcy zawiera zestawienie danych z 13 spośród 19 publikacji analizujących dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu uzyskane na podstawie próby klinicznej o akronimie RADIANT-3, w tym z dwóch badań dotyczących subpopulacji japońskiej, dla której wyniki nie zostały opisane w niniejszej AWA. Dane dla populacji ogólnej znajdują się w poniższej tabeli, w tym wyniki pochodzące z publikacji pełno tekstowych wyróżniono poprzez zacienienie.

¹ Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

Tabela 24 Wyniki analizy bezpieczeństwa [źródło: tab. 16 AEK wnioskodawcy].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Rodzaje publikacji prezentujących wyniki	Okres obserwacji (mediana)	EVE + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Wartość NNH [95% CI]
Działania niepożądane ogółem	1-4	K	nie podano	203/204 (99,5)	198/203 (97,5)	1,02 [0,99; 1,06]	p>0,05	-
	3/4	K	nie podano	126/204 (61,8)	82/203 (40,4)	1,53 [1,26; 1,87]	p<0,05	5 [4; 9]
		P (Ito 2012)	17 miesięcy	92/204 (45)	28/203 (14)	3,27 [2,27; 4,78]	p<0,05	4 [3; 5]
	każdy	P (Ito 2012), A	17 miesięcy	195/204 (95,6)	151/203 (74,4)	1,29 [1,19; 1,41]	p<0,05	5 [4; 7]
	nie podano	B	nie podano	201/204 (99)	187/203 (92)	1,07 [1,03; 1,13]	p<0,05	16 [9; 40]
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012), A	17 miesięcy	131/204 (64)	34/203 (17)	3,83 [2,80; 5,33]	p<0,05	3 [2; 3]
		K	nie podano	139/204 (68)	37/203 (18)	3,74 [2,78; 5,11]	p<0,05	3 [2; 3]
	1-4	K	nie podano	142/204 (69,6)	40/203 (19,7)	3,53 [2,66; 4,76]	p<0,05	3 [2; 3]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012), A, A, K, K	17 miesięcy	14/204 (7)	0/203 (0)	Peto OR= 7,85 [2,71; 22,78]	p<0,05	15 [9; 25]
		K, K	20,1 miesięcy	10/204 (4,9)^	0/203 (0)^	Peto OR=7,69 [2,20; 26,95]	p<0,05	21 [12; 38]
		K, K	17 miesięcy	10/204 (4,9)^	0/203 (0)^			
	nie podano	A, A	20,1 miesięcy	(4,9)#	(0)#	bd.		
K, K		20,1 miesięcy	108/204 (52,9)	25/203 (12,3)	4,30 [2,94; 6,37]	p<0,05	3 [3; 4]	
K, K, B		17 miesięcy	108/204 (52,9)	23/203 (11,3)	bd.			
Aftowe zapalenie jamy ustnej	nie podano	A, A	20,1 miesięcy	(52,9)#	(12,3)#	bd.		
		K, K	20,1 miesięcy	22/204 (10,8)	7/203 (3,4)	3,13 [1,40; 7,03]	p<0,05	14 [8; 41]
		K K, B	17 miesięcy	22/204 (10,8)	7/203 (3,4)	bd.		
Wysypka	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012), A	17 miesięcy	99/204 (49)	21/203 (10)	4,69 [3,09; 7,23]	p<0,05	3 [3; 4]
		A	17 miesięcy	(53)#	(12)#	bd.		
	1-4	K	nie podano	106/204 (52)	32/203 (16)	3,30 [2,36; 4,67]	p<0,05	3 [3; 4]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012), K	17 miesięcy	121/204 (59,3)	38/203 (18,7)	3,17 [2,35; 4,34]	p<0,05	3 [3; 4]
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
		K, K, B	17 miesięcy	99/204 (48,5)	21/203 (10,3)	4,69 [3,09; 7,23]	p<0,05	3 [3; 4]
Biegunka	każdy	A, A	20,1 miesięcy	(48,5)#	(10,3)#	bd.		
		P (Yao 2011, Ito 2012), A	17 miesięcy	69/204 (34)	20/203 (10)	3,43 [2,19; 5,44]	p<0,05	5 [4; 7]
	1-4	K	nie podano	96/204 (47,0)	49/203 (24,0)	1,95 [1,47; 2,60]	p<0,05	5 [4; 8]
	3/4	K	nie podano	101/204 (49,5)	20/203 (9,9)	5,03 [3,28; 7,81]	p<0,05	3 [3; 4]
		P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	7/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,58 [1,70; 33,71]	p<0,05	30 [15; 66]
		K, K	20,1 miesięcy	7/204 (3,4)^	0/203 (0)^	bd.		
		K, K	17 miesięcy	7/204 (3,4)^	0/203 (0)^	bd.		
		K	nie podano	11/204 (5,4)	5/203 (2,5)	2,19 [0,81; 5,95]	p>0,05	-
nie podano	K	nie podano	10/204 (5)	4/203 (2)	bd.			
	K, K	20,1 miesięcy	70/204 (34,3)	21/203 (10,3)	3,32 [2,14; 5,20]	p<0,05	5 [4; 7]	
	K, K, B	17 miesięcy	69/204 (33,8)	20/203 (9,9)	bd.			
Zmęczenie	każdy	A, P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	(48,5)#	(10,3)#	bd.		
		K, B	nie podano	64/204 (31)	29/203 (14)	2,20 [1,49; 3,26]	p<0,05	6 [4; 12]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	90/204 (44,0)	55/203 (27,0)	1,63 [1,24; 2,15]	p<0,05	6 [4; 13]
		K	nie podano	5/204 (2)	1/203 (<1)	4,98 [0,78; 31,99]	p>0,05	-
	nie podano	K	nie podano	6/204 (3)	4/203 (2)	1,49 [0,46; 4,87]	p>0,05	-
		K, K	20,1 miesięcy	66/204 (32,4)	29/203 (14,3)	2,26 [1,54; 3,35]	p<0,05	6 [4; 11]
	K, K, B	17 miesięcy	64/204 (31,4)	29/203 (14,3)	bd.			

Infekcje ²	Każdy	A, A	20,1 miesiący	(32,4)#	(14,3)#			
		P P (Yao 2011, Ito 2012), A	17 miesiący	46/204 (23)	12/203 (6)	3,81 [2,12; 6,96]	p<0,05	7 [5; 10]
	3/4	K	nie podano	114/204 (56)	69/203 (34)	1,64 [1,32; 2,07]	p<0,05	5 [4; 9]
		P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	5/204 (2)	1/203 (<1)	Peto OR=3,84 [0,77; 19,21]	p>0,05	-
	nie podano	K	nie podano	14/204 (7)	4/203 (2)	3,48 [1,23; 9,94]	p>0,05	-
K, K		20,1 miesiący	49/204 (24,0)	12/203 (5,9)	4,06 [2,26; 7,38]	p<0,05	6 [4; 9]	
Nudności	każdy	K, K	17 miesiący	46/204 (22,5)	12/203 (5,9)			
		P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	41/204 (20)	37/203 (18)	1,10 [0,74; 1,64]	p>0,05	-
	3/4	K, B	nie podano	65/204 (32,0)	67/203 (33,0)	0,97 [0,73; 1,28]	p>0,05	-
		P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,97]	p<0,05	41 [18; 177]
	1-4	K	nie podano	4/204 (2)	4/203 (2)	1,00 [0,28; 3,59]	p>0,05	-
K		nie podano	65/204 (31,9)	66/203 (32,5)	0,98 [0,74; 1,30]	p>0,05	-	
nie podano	K, K	20,1 miesiący	41/204 (20,1)	37/203 (18,2)	1,10 [0,74; 1,64]	p>0,05	-	
	K, K, B	17 miesiący	41/204 (20,1)	37/203 (18,2)			bd.	
Obrzęk obwodowy	każdy	A	20,1 miesiący	(20,1)#	(18,2)#			
		P (Yao 2011)	17 miesiący	41/204 (20)	7/203 (3)	5,83 [2,75; 12,51]	p<0,05	7 [5; 10]
	3/4	K	nie podano	73/204 (36,0)	24/203 (12,0)	3,03 [2,01; 4,61]	p<0,05	5 [4; 7]
		P (Yao 2011)	17 miesiący	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
	nie podano	K	nie podano	1/204 (<1)	1/203 (<1)			bd.
K, K		20,1 miesiący	45/204 (22,1)	7/203 (3,4)	6,40 [3,03; 13,67]	p<0,05	6 [4; 8]	
Obrzęk	1-4	K, K, B	17 miesiący	41/204 (20,1)	7/203 (3,4)	5,83 [2,75; 12,51]	p<0,05	7 [5; 10]
		K	nie podano	80/204 (39,2)	24/203 (11,8)	3,32 [2,22; 5,02]	p<0,05	4 [3; 6]
Zmniejszenie apetytu	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	40/204 (20)	14/203 (7)	2,84 [1,62; 5,04]	p<0,05	8 [6; 16]
		K	nie podano	59/204 (29,0)	37/203 (18,0)	1,59 [1,11; 2,28]	p<0,05	10 [6; 41]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	0/204 (0)	2/203 (1)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,15]	p>0,05	-
		K	nie podano	2/204 (1)	2/203 (1)			bd.
	nie podano	K, K	20,1 miesiący	41/204 (20,1)	14/203 (6,9)	2,91 [1,66; 5,16]	p<0,05	8 [6; 15]
K, K, B		17 miesiący	40/204 (19,6)	14/203 (6,9)			bd.	
Ból głowy	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	39/204 (19)	13/203 (6)	2,99 [1,67; 5,40]	p<0,05	8 [6; 16]
		K	nie podano	61/204 (30,0)	30/203 (15,0)	2,02 [1,38; 3,00]	p<0,05	7 [5; 15]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		K	nie podano	1/204 (<1)	1/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-
	nie podano	K, K	20,1 miesiący	40/204 (19,6)	13/203 (6,4)	3,06 [1,71; 5,53]	p<0,05	8 [6; 15]
K, K, B		17 miesiący	39/204 (19,1)	13/203 (6,4)			bd.	
Ból głowy/migrena	1-4	K	nie podano	62/204 (30,4)	30/203 (14,8)	2,06 [1,40; 3,04]	p<0,05	7 [5; 14]
Zaburzenie smaku	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	35/204 (17)	8/203 (4)	4,35 [2,12; 9,05]	p<0,05	8 [6; 14]
		3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-
	nie podano	K, K	20,1 miesiący	35/204 (17,2)	8/203 (3,9)	4,35 [2,12; 9,05]	p<0,05	8 [6; 14]
		K, K, B	17 miesiący	35/204 (17,2)	8/203 (3,9)			bd.
Anemia	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesiący	35/204 (17)	6/203 (3)	5,80 [2,58; 13,25]	p<0,05	8 [5; 12]
		P (Yao 2011, Ito 2012), A, A	17 miesiący	12/204 (6)	0/203 (0)	Peto OR=7,77 [2,47; 24,48]	p<0,05	17 [10; 30]
	3/4	K, K	20,1 miesiący	12/204 (5,9)^	0/203 (0)^			bd.
		K, K	17 miesiący	12/204 (5,9)^	0/203 (0)^			
		A, A	20,1 miesiący	(5,9)#	(0)#			
	nie podano	K	nie podano	26/204 (12,7)	4/203 (2,0)	6,47 [2,42; 17,54]	p<0,05	10 [7; 17]
K, K		20,1 miesiący	35/204 (17,2)	7/203 (3,4)	4,98 [2,32; 10,78]	p<0,05	8 [6; 13]	

Krwawienie z nosa	każdy	K, K, B P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	35/204 (17,2)	6/203 (3)	bd.			
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	35/204 (17)	0/203 (0)	Peto OR=8,82 [4,42; 17,63]	p<0,05	6 [5; 8]	
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	36/204 (17,6)	0/203 (0)	Peto OR=8,88 [4,48; 17,58]	p<0,05	6 [5; 8]	
		K, K, B	17 miesięcy	35/204 (17,2)	0/203 (0)	bd.			
Zapalenie płuc ³	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	35/204 (17)	0/203 (0)	Peto OR=8,82 [4,42; 17,63]	p<0,05	6 [5; 8]	
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,67]	p<0,05	41 [18; 177]	
	nie podano	P (Yao 2011, Ito 2012)	20,1 miesięcy	34/204 (16,7)	0/203 (0)	Peto OR=8,77 [4,35; 17,69]	p<0,05	6 [5; 9]	
		P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	34/204 (16,7)	0/203 (0)	bd.			
Utrata masy ciała	każdy	PBłąd! Nie można odnaleźć źródła odwołania. (Yao 2011)		17 miesięcy	32/204 (16)	9/203 (4)	3,54 [1,77; 7,15]	p<0,05	9 [6; 18]
		K, B	nie podano	57/204 (28,0)	22/203 (11,0)	2,58 [1,66; 4,05]	p<0,05	6 [5; 11]	
	3/4	P (Yao 2011)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-	
		K	nie podano	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-	
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	34/204 (16,7)	9/203 (4,4)	3,76 [1,89; 7,56]	p<0,05	9 [6; 16]	
		K, K, B	17 miesięcy	32/204 (15,7)	9/203 (4,4)	bd.			
Wymioty	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	31/204 (15)	13/203 (6)	2,37 [1,30; 4,38]	p<0,05	12 [7; 36]	
		K	nie podano	57/204 (28,0)	43/203 (21,0)	1,32 [0,94; 1,86]	p>0,05	-	
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-	
		K	nie podano	1/204 (<1)	4/203 (2)	0,25 [0,04; 1,64]	p>0,05	-	
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	31/204 (15,2)	13/203 (6,4)	2,37 [1,30; 4,38]	p<0,05	12 [7; 36]	
		K, K, B	17 miesięcy	31/204 (15,2)	13/203 (6,4)	bd.			
Świąd	każdy	P (Yao 2011)	17 miesięcy	30/204 (15)	18/203 (9)	1,66 [0,96; 2,87]	p>0,05	-	
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	30/204 (14,7)	18/203 (8,9)	bd.			
		K, K, B	17 miesięcy	30/204 (14,7)	18/203 (8,9)	bd.			
	3/4	P (Yao 2011)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-	
Hiperglikemia	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	27/204 (13)	9/203 (4)	2,99 [1,47; 6,12]	p<0,05	12 [7; 30]	
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012), A, A	17 miesięcy	11/204 (5)	4/203 (2)	2,74 [0,94; 8,04]	p>0,05	-	
		K, K	17 miesięcy	11/204 (5,4) [^]	4/203 (2,0) [^]	bd.			
		K	17 miesięcy	21/204 (10,3)	8/203 (3,9)	2,61 [1,21; 5,67]	p<0,05	16 [9; 70]	
		K, K	20,1 miesięcy	12/204 (5,9) [^]	5/203 (2,5) [^]	2,39 [0,90; 6,41]	p>0,05	-	
	nie podano	A, A	20,1 miesięcy	(5,9) [#]	(2,5) [#]	bd.			
		K, K	20,1 miesięcy	28/204 (13,7)	10/203 (4,9)	2,79 [1,42; 5,53]	p<0,05	12 [7; 31]	
K, K, B	17 miesięcy	27/204 (13,2)	9/203 (4,4)	bd.					
Trombocytopenia	każdy	P (Yao 2011)	17 miesięcy	27/204 (13)	1/203 (<1)	26,87 [4,71; 155,52]	p<0,05	8 [6; 12]	
	3/4	P (Yao 2011)	17 miesięcy	8/204 (4)	0/203 (0)	Peto OR=7,61 [1,88; 30,82]	p<0,05	26 [14; 51]	
		K, K	20,1 miesięcy	8/204 (4,0) [^]	0/203 (0) [^]	bd.			
		K, K	17 miesięcy	8/204 (3,9) [^]	0/203 (0) [^]	bd.			
		A, A	20,1 miesięcy	(3,9) [#]	(0) [#]	bd.			
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	27/204 (13,2)	1/203 (0,5)	26,87 [4,71; 155,52]	p<0,05	8 [6; 12]	
K, K, B		17 miesięcy	27/204 (13,2)	1/203 (0,5)	bd.				
Leukopenia	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	12/204 (6)	4/203 (2)	2,99 [1,04; 8,68]	p<0,05	26 [13; 680]	
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	2/204 (1)	1/203 (<1)	1,99 [0,26; 15,13]	p>0,05	-	
Astenia	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	26/204 (13)	17/203 (8)	1,52 [0,86; 2,70]	p>0,05	-	
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	2/204 (1)	2/203 (1)	1,00 [0,18; 5,60]	p>0,05	-	
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	26/204 (12,7)	17/203 (8,4)	1,52 [0,86; 2,70]	p>0,05	-	

Choroby paznokci		K, K	17 miesięcy	26/204 (12,7)	17/203 (8,4)	bd.		
	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	24/204 (12)	2/203 (1)	11,94 [3,19; 45,28]	p<0,05	10 [7; 16]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	1/204 (<1)	0/203 (0)	Peto OR=7,35 [0,15; 370,57]	p>0,05	-
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	26/204 (12,7)	2/203 (1,0)	12,94 [3,47; 48,88]	p<0,05	9 [6; 14]
Kaszel		K, K, B	17 miesięcy	24/204 (11,8)	2/203 (1,0)	bd.		
	każdy	P (Yao 2011)	17 miesięcy	22/204 (11)	4/203 (2)	5,47 [2,02; 15,01]	p<0,05	12 [8; 23]
	3/4	P (Yao 2011)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	bd.		
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	23/204 (11,3)	3/203 (1,5)	7,63 [2,49; 23,63]	p<0,05	11 [7; 19]
Gorączka		K, K B	17 miesięcy	22/204 (10,8)	3/203 (1,5)	bd.		
	każdy	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	22/204 (11)	0/203 (0)	Peto OR=8,20 [3,48; 19,34]	p<0,05	10 [7; 14]
		K	nie podano	59/204 (29,0)	24/203 (12,0)	2,45 [1,60; 3,78]	p<0,05	6 [5; 11]
	3/4	P (Yao 2011, Ito 2012)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
		K	nie podano	1/204 (<1)	1/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-
	1-4	K	nie podano	63/204 (30,9)	26*/203 (12,8)	2,41 [1,61; 3,65]	p<0,05	6 [4; 10]
Suchość skóry		K, K	20,1 miesięcy	24/204 (11,8)	0/203 (0)	Peto OR=8,29 [3,64; 18,89]	p<0,05	9 [6; 13]
	każdy	K, K, B	17 miesięcy	22/204 (10,8)	0/203 (0)	bd.		
	3/4	P (Yao 2011)	17 miesięcy	21/204 (10)	9/203 (4)	2,32 [1,11; 4,88]	p<0,05	18 [9; 122]
	nie podano	P (Yao 2011)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Neutropenia		K, K	20,1 miesięcy	21/204 (10,3)	9/203 (4,4)	2,32 [1,11; 4,88]	p<0,05	18 [9; 122]
	każdy	K, K, B	17 miesięcy	21/204 (10,3)	9/203 (4,4)	bd.		
	nie podano	P (Ito 2012)	17 miesięcy	13/204 (6)	4/203 (2)	3,23 [1,13; 9,31]	p<0,05	23 [12; 176]
		K, K	20,1 miesięcy	13/204 (6,4)	4/203 (2,0)	3,23 [1,13; 9,31]	p<0,05	23 [12; 176]
Hipercholeste- rolemia		K, K	17 miesięcy	13/204 (6,4)	4/203 (2,0)	bd.		
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	6/204 (3)	4/203 (2)	1,49 [0,46; 4,87]	p>0,05	-
	nie podano	K, K	20,1 miesięcy	21/204 (10,3)	0/203 (0)	Peto OR=8,15 [3,39; 19,60]	p<0,05	10 [7; 15]
Hipofosfatemia		K, K, B	17 miesięcy	17/204 (8,3)	0/203 (0)	Peto OR=7,98 [3,02; 21,05]	p<0,05	12 [8; 19]
	3/4	K	nie podano	13/204 (6,4)	1/203 (0,5)	12,94 [2,20; 76,91]	p<0,05	18 [10; 36]
Zmęczenie/złe samopoczucie	nie podano	B	nie podano	15/204 (7,4)	3/203 (1,5)	4,98 [1,57; 15,90]	p<0,05	18 [10; 48]
	3/4	K	nie podano	11/204 (5,4)	11/203 (5,4)	1,00 [0,44; 2,24] ²	p>0,05	-
	1-4	K	nie podano	91/204 (44,6)	55/203 (27,1)	1,65 [1,26; 2,17]	p<0,05	6 [4; 13]
Ból brzucha		K	nie podano	8/204 (3,9)	15/203 (7,4)	0,53 [0,23; 1,22] ³	p>0,05	-
	3/4	K	nie podano	6/204 (3,0)	12/203 (6,0)	0,50 [0,20; 1,25]	p>0,05	-
	1-4	K	nie podano	74/204 (36,3)	65/203 (31,9)	1,13 [0,87; 1,49]	p>0,05	-
	każdy	K	nie podano	48/204 (24,0)	49/203 (24,0)	0,97 [0,69; 1,38]	p>0,05	-
Zaburzenia płucne		K	nie podano	39/204 (19)	0/203 (0)	Peto OR=9,04 [4,67; 17,47]	p<0,05	6 [4; 7]
	3/4	K	nie podano	6/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,54 [1,51; 37,72]	p<0,05	34 [16; 96]
Zapalenie języka	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	7/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,58 [1,7; 33,71]	p<0,05	30 [15; 66]
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Zapalenie warg	każdy	P (Ito 2012) ⁰	17 miesięcy	8/204 (4)	2/203 (1)	3,98 [0,97; 16,44]	p>0,05	-
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-

² Obliczenia przeprowadzone przez AOTM ze względu na błąd ekstrakcji danych; wg danych z AEK wnioskodawcy: EVE+BSC: 8/204 (3,9%), PLC+BSC: 15/203 (7,4%), RR: 0,53 [95%CI: 0,23; 1,19].

³ Obliczenia przeprowadzone przez AOTM ze względu na błąd ekstrakcji danych; wg danych z AEK wnioskodawcy: EVE+BSC: 11/204 (5,4%), PLC+BSC: 5/203 (2,5%), RR: 2,19 [95%CI: 0,81; 5,95].

Hiperlipidemia	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	9/204 (4)	2/203 (1)	4,48 [1,11; 18,25]	p<0,05	30 [14; 307]
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Nadciśnienie	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	10/204 (5)	4/203 (2)	2,49 [0,84; 7,41]	p>0,05	-
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	1/204 (<1)	1/203 (<1)	1,00 [0,10; 9,49]	p>0,05	-
Cukrzyca	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	17/204 (8)	0/203 (0)	Peto OR=7,98 [3,03; 21,05]	p<0,05	12 [8; 19]
	3/4	P (Ito 2012)	17 miesięcy	5/204 (2)	0/203 (0)	Peto OR=7,50 [1,29; 43,67]	p<0,05	41 [18; 177]
Zapalenie dziąseł	każdy	P (Ito 2012)	17 miesięcy	7/204 (3)	1/203 (<1)	6,97 [1,13; 43,22]	p<0,05	35 [16; 320]
	3/4	P	17 miesięcy	0/204 (0)	0/203 (0)	-	-	-
Konieczność zmiany schematu leczenia	jakakolwiek	K	nie podano	125/204 (61,3)	59/203 (29,1)	2,11 [1,67; 2,70]	p<0,05	4 [3; 5]
	jednokrotna		nie podano	31/204 (15,2)	29/203 (14,3)	1,06 [0,67; 1,69]	p>0,05	-
	dwukrotna lub ponad dwukrotna		nie podano	92/204 (45,1)	30/203 (14,8)	3,05 [2,14; 4,40]	p<0,05	4 [3; 5]
Konieczność zmiany schematu leczenia	z powodu zapalenia jamy ustnej	P (Yao 2011)	17 miesięcy	20/204 (10)	1/203 (<1)	19,90 [3,46; 116,22]	p<0,05	11 [8; 18]
	z powodu zapalenia płuc			14/204 (7)	0/203 (0)	Peto OR=7,85 [2,71; 22,78]	p<0,05	15 [9; 25]
	z powodu trombocytopenii			14/204 (7)	0/203 (0)	bd.		
	z powodu biegunki			8/204 (4)	0/203 (0)	Peto OR=7,61 [1,88; 30,82]	p<0,05	26 [14; 51]
	z powodu anemii			6/204 (3)	0/203 (0)	Peto OR=7,54 [1,51; 37,72]	p<0,05	34 [16; 96]
Zgon z powodu działań niepożądanych	P (Yao 2011), K, K		17 miesięcy	7/204 (3,4)	1/203 (0,5)	6,97[1,13; 43,22]	p>0,05	-
Zgon z powodu zastosowanego leczenia	P (Yao 2011)		17 miesięcy	1/204 (0,4)	0/203 (0)	Peto OR=7,35[0,15; 370,57]	p>0,05	-
Zgon (z powodu działań niepożądanych lub progresji choroby)	K		nie podano	12/204 (5,9)	5/203 (2,5)	2,39 [0,90; 6,41]	p>0,05	-
	K		nie podano	12/204 (6,0)	4/203 (2)	bd.		
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych	P (Yao 2011)		17 miesięcy	27/204 (13)	4/203 (2)	6,72[2,52; 18,17]	p<0,05	9 [6; 16]
	P (Ito 2012)		17 miesięcy	36/207 (17)	7/203 (3)	5,04 [2,36; 10,91]	p<0,05	8 [5; 12]
	A		20,1 miesiąca	(13,7)#	(2,0)#	bd.		
	K		nie podano	41/204 (20,1)	12/203 (5,9)	3,40[1,87; 6,25]	p<0,05	8 [5; 13]

P – publikacja pełno tekstowa, A – abstrakt, K – materiały konferencyjne, B- bazy danych wyników badań klinicznych (Novartis; clinical.trials.gov).

¹działania niepożądane obejmowały: zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie ust, owrzodzenie języka. ²wszystkie rodzaje infekcji. ³działania niepożądane obejmowały: zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, nacieki w płucach, zwłóknienie płuc. ⁴zsumowano działania niepożądane stopnia 3 oraz stopnia 4. #nie było możliwe obliczenie wyników ze względu na brak podania całkowitej liczebności grupy, w której oceniano ryzyko wystąpienia poszczególnych działań niepożądanych (N). W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR. \$ w czterech referencjach (K: Snyder 2011, McGrath, A: Horsch 2011, B: NCT00510068) nie określono czy występujące działania niepożądane podejrzewano o związek z zastosowanym leczeniem.

Poniższe informacje opisano dla zdarzeń niepożądanych wymienionych w publikacjach pełno tekstowych oraz abstraktach, doniesieniach konferencyjnych i wynikach z baz danych z badań klinicznych, dla których mediana okresu obserwacji wynosił 17 miesięcy, a także w abstraktach i doniesieniach konferencyjnych, gdzie okres obserwacji wynosił 20,1 miesięcy lub nie został określony przez autorów doniesień. Jeśli nie podano inaczej, wyniki osiągnęły lub nie osiągnęły istotności statystycznej w każdym z analizowanych okresów obserwacji.

Wyniki analizy profilu bezpieczeństwa chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynny trzustki na podstawie badania RADIANT-3 świadczą o **istotnie statystycznie większym ryzyku wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem** każdego stopnia w 17-miesięcznym okresie obserwacji w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (RR: 1,29 [95% CI: 1,19; 1,41]), natomiast dla nieokreślonego czasu obserwacji nie wykazano różnic istotnych statystycznie (RR: 1,02 [0,99; 1,06]). Istotność statystyczną uzyskały **ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem** (stopień 3 lub 4), dla których RR: 3,27 [95% CI: 1,26; 1,87] dla 17 miesięcy oraz RR: 1,53 [95% CI: 1,26; 1,87] dla nieokreślonego czasu. Dla nieokreślonego stopnia nasilenia zdarzeń niepożądanych ogółem również wykazano istotność statystyczną (RR: 1,07 [95% CI: 1,03; 1,13] dla nieokreślonego czasu obserwacji).

Poniżej opisano zdarzenia niepożądane związane ze stosowaną terapią, których **częstość występowania osiągnęła istotność statystyczną na niekorzyść ewerolimusu**, w zależności od stopnia ich nasilenia:

- **każdy stopień nasilenia:** zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, obrzęk, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból głowy/migrena, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), hiperglikemia, trombocytopenia, leukopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zaburzenia płucne, zapalenie języka, hiperlipidemia, cukrzyca, zapalenie dziąseł;
- **3 lub 4 stopień nasilenia:** zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), nudności (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w 17-miesięcznym okresie obserwacji⁴), trombocytopenia, hipofosfatemia, zaburzenia płucne, cukrzyca;
- **nieokreślony stopień nasilenia:** zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty, hiperglikemia, trombocytopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia.

Znamienna statystycznie na niekorzyść EVE+BSC względem PLC+BSC była też różnica w konieczności zmiany schematu leczenia (ogółem oraz ≥ 2 krotnie) i częstości występowania przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych. Do działań niepożądanych prowadzących do konieczności zmiany schematu leczenia należały: zapalenie jamy ustnej (10%), trombocytopenia (7%), zapalenie płuc (7%), biegunka (4%), anemia (3%).

W przypadku poniżej przedstawionych zdarzeń niepożądanych nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupą badaną a kontrolną (EVE+BSC vs. PLC+BSC):

- **w każdym stopniu nasilenia:** nudności, wymioty (w nieokreślonym okresie czasu), świąd, astenia, ból brzucha, zapalenie warg, nadciśnienie;
- **w 3 lub 4 stopniu nasilenia:** wysypka, biegunka (w nieokreślonym okresie obserwacji), zmęczenie, infekcje, nudności (w nieokreślonym okresie obserwacji), obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), utrata masy ciała (w nieokreślonym okresie obserwacji), wymioty (w nieokreślonym okresie obserwacji), hiperglikemia (w 17- i 20,1-miesięcznym okresie obserwacji), leukopenia, astenia, choroby paznokci, gorączka (w nieokreślonym okresie obserwacji), neutropenia, zmęczenia/złe samopoczucie, ból brzucha, nadciśnienie;
- **nieokreślony stopień nasilenia:** nudności, astenia.

Znamienności statystycznej nie stwierdzono między grupami także w przypadku różnicy w liczbie zgonów z powodu działań niepożądanych (gdzie liczba zgonów wyniosła 7 w grupie EVE i 1 w grupie PLC) oraz zgonów z powodu zastosowanego leczenia (w grupie ewerolimusu wystąpił 1 zgon z tego powodu).

Poniższych zdarzeń niepożądanych nie raportowano w żadnej z analizowanych grup:

- **3 lub 4 stopień nasilenia:** ból głowy (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, utrata masy ciała (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), wymioty (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), świąd, kaszel, gorączka (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), suchość skóry, zapalenie języka, zapalenie warg, hiperlipidemia, zapalenie dziąseł.

⁴ Na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Snyder 2011; pozostałe źródła nie stwierdzają różnic istotnych statystycznie

Informacje z ChPL produktu leczniczego Sutent (sunitynib)

Na podstawie ChPL Sutentu do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (częstość występowania >1/10) należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

Dane niekliniczne wskazują, że leczenie SUN może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu zwierząt, m.in. wady wrodzone płodów, przenikanie leku i/lub jego metabolity do mleka szczurów).

Wyniki z analizy bezpieczeństwa wnioskodawcy

Tabela 25 wyniki analizy profilu bezpieczeństwa sunitynibu (źródło: Tab. 31 AEK wnioskodawcy).

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	SUN + BSC n/N (%)**	PLC + BSC n/N (%)**	RR/Peto OR [95% CI]*	Wartość p*	Wartość NNH [95% CI]*
Biegunka	każdy	49/83 (59)	32/82 (39)	1,51 [1,10; 2,11]	p<0,05	5 [3; 22]
	3/4	4/83 (5)	2/82 (2)	1,98 [0,43; 9,06]	p>0,05	-
Nudności	każdy	37/83 (45)	24/82 (29)	1,52 [1,02; 2,32]	p<0,05	7 [4; 187]
	3/4	1/83 (1)	1/82 (1)	0,99 [0,10; 9,37]	p>0,05	-
Astenia	każdy	28/83 (34)	22/82 (27)	1,26 [0,79; 2,01]	p>0,05	-
	3/4	4/83 (5)	3/82 (4)	1,32 [0,34; 5,14]	p>0,05	-
Wymioty	każdy	28/83 (34)	25/82 (30)	1,11 [0,71; 1,73]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	2/82 (2)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,13]	p>0,05	-
Zmęczenie	każdy	27/83 (32)	22/82 (27)	1,21 [0,76; 1,95]	p>0,05	-
	3/4	4/83 (5)	7/82 (8)	0,56 [0,18; 1,74]	p>0,05	-
Zmiana koloru włosów	każdy	24/83 (29)	1/82 (1)	23,71 [4,27; 136,87]	p<0,05	4 [3; 6]
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Neutropenia	każdy	24/83 (29)	3/82 (4)	7,90 [2,68; 24,08]	p<0,05	4 [3; 7]
	3/4	10/83 (12)	0/82 (0)	Peto OR=8,19 [2,29; 29,33]	p<0,05	9 [5; 16]
Ból brzuszny	każdy	23/83 (28)	26/82 (32)	0,87 [0,55; 1,39]	p>0,05	-
	3/4	4/83 (5)	8/82 (10)	0,49 [0,16; 1,48]	p>0,05	-
Nadciśnienie	każdy	22/83 (26)	4/82 (5)	5,43 [2,08; 14,65]	p<0,05	5 [4; 9]
	3/4	8/83 (10)	1/82 (1)	7,90 [1,33; 48,20]	p<0,05	12 [6; 55]
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa (zespół ręką-stopą)	każdy	19/83 (23)	2/82 (2)	9,39 [2,56; 35,64]	p<0,05	5 [4; 9]
	3/4	5/83 (6)	0/82 (0)	Peto OR=7,67 [1,30; 45,26]	p<0,05	17 [8; 72]
Jadłowstręt	każdy	18/83 (22)	17/82 (21)	1,05 [0,59; 1,87]	p>0,05	-
	3/4	2/83 (2)	1/82 (1)	1,98 [0,26; 14,93]	p>0,05	-
Zapalenie jamy ustnej	każdy	18/83 (22)	2/82 (2)	8,89 [2,41; 33,87]	p<0,05	6 [4; 10]
	3/4	3/83 (4)	0/82 (0)	Peto OR=7,48 [0,77; 72,94]	p>0,05	-
Zaburzenia smaku	każdy	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,57; 11,56]	p<0,05	7 [4; 18]
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-
Krwawienie z nosa	każdy	17/83 (20)	4/82 (5)	4,20 [1,57; 11,56]	p<0,05	7 [4; 18]
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Ból głowy	każdy	15/83 (18)	11/82 (13)	1,35 [0,67; 2,73]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	1/82 (1)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,74]	p>0,05	-
Bezsenna	każdy	15/83 (18)	10/82 (12)	1,48 [0,72; 3,07]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-
Wysypka	każdy	15/83 (18)	4/82 (5)	3,70 [1,36; 10,32]	p<0,05	8 [5; 27]
	3/4	0/83 (0)	0/82 (0)	-	-	-
Trombocytopenia	każdy	14/83 (17)	4/82 (5)	3,46 [1,26; 9,71]	p<0,05	9 [5; 38]
	3/4	3/83 (4)	0/82 (0)	Peto OR=7,48 [0,77; 72,94]	p>0,05	-
Zapalenie błon	każdy	13/83 (16)	6/82 (7)	2,14 [0,89; 5,24]	p>0,05	-

śluzowych	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Utrata masy ciała	każdy	13/83 (16)	9/82 (11)	1,43 [0,66; 3,11]	p>0,05	-
	3/4	1/83 (1)	0/82 (0)	Peto OR=7,30 [0,14; 367,95]	p>0,05	-
Zaparcia	każdy	12/83 (14)	16/82 (20)	0,74 [0,38; 1,45]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	1/82 (1)	Peto OR=0,13 [0,002; 6,74]	p>0,05	-
Ból pleców	każdy	10/83 (12)	14/82 (17)	0,71 [0,34; 1,47]	p>0,05	-
	3/4	0/83 (0)	4/82 (5)	Peto OR=0,13 [0,02; 0,93]	p<0,05	21 [9; 313]
Ryzyko rezygnacji z badania z powodu zdarzeń niepożądanych		15/86 (17)	7/85 (8)	2,12 [0,94; 4,85]	p>0,05	-
Przerwanie schematu leczenia		26*/86 (30)	10*/85 (12)	2,57 [1,35; 4,99]	p<0,05	6 [4; 16]
Co najmniej jednokrotna redukcja dawki do 25 mg		27*/86 (31)	9*/85 (11)	2,97 [1,52; 5,91]	p<0,05	5 [4; 12]

Poniżej wymieniono zdarzenia niepożądane z podziałem na stopień ich nasilenia, które **osiągnęły istotne statystyczne różnice między stosowaniem sunitynibu a placebo** we wnioskowanym wskazaniu:

- w każdym stopniu nasilenia: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa, wysypka oraz trombocytopenia;
- w 3 lub 4 stopniu nasilenia: neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, ból pleców.

Pomiędzy ocenianymi grupami nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic dla następujących zdarzeń niepożądanych:

- w każdym stopniu nasilenia: ból pleców;
- w 3-4 stopniu nasilenia: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, zapalenie jamy ustnej, krwawienie z nosa, bezsenność;
- w każdym oraz w 3-4 stopniu nasilenia: astenia, wymioty, zmęczenie, ból brzuszny, jadłowstręt, ból głowy, zapalenie błon śluzowych, utrata masy ciała, zaparcia.

W żadnej z analizowanych grup nie obserwowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w 3-4 stopniu nasilenia, tj.: zaburzenia smaku, bezsenność.

Ryzyko względne przerwania schematu leczenia było istotnie statystycznie wyższe w grupie sunitynibu niż w grupie placebo (95% CI: 2,57 (1,35; 4,99)). Również zdarzenie w postaci co najmniej jednokrotnej redukcji dawki leku w przebiegu badania było istotnie statystycznie częstsze w grupie badanej niż w grupie kontrolnej (95% CI: RR=2,97 (1,52, 5,91)). Różnica między grupą badaną a kontrolną w ryzyku związanym z rezygnacją z badania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi nie osiągnęła znamienności statystycznej.

Dodatkowa ocena bezpieczeństwa

Autorzy analizy wnioskodawcy przeprowadzili poszerzoną ocenę dotyczącą ryzyka stosowania ewerolimusu. Jako dodatkowe źródło informacji dostarczających danych dotyczących jego profilu bezpieczeństwa włączono randomizowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy kontrolowane placebo, dotyczące pacjentów z wysoko lub średnio zróżnicowanym NET, o akronimie RADIANT-2, które nie spełniało kryteriów włączenia do głównej analizy efektywności klinicznej.⁵ Poniższe wyniki pochodzą z pełnotekstowej publikacji Pavel 2011, dla której okres obserwacji wynosił 28 miesięcy oraz z abstraktów i doniesień konferencyjnych, dla których w większości nie podano okresów obserwacji, z wyjątkiem dwóch abstraktów (Gross 2011 i Yao 2011 (b)) przedstawiających dane po 31,1 miesiąca obserwacji.

Tabela 26 Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa na podstawie RADIANT-2 [źródło: Tab. 60 AEK wnioskodawcy].

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Okres obserwacji	EVE + oktreotyd LAR n/N (%)	PLC + oktreotyd LAR n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	Wartość p	Wartość NNH [95% CI]
Działania niepożądane ogółem	ciężkie	nie podano	126/215 (58,6)	73*/211 (34,6)	1,69 [1,37; 2,11]	p<0,05	5 [4; 7]
	3/4		161/215 (74,9)	109*/211 (51,7)	1,45 [1,25; 1,70]	p<0,05	5 [4; 8]
	1-4		215/215 (100)	203*/211 (96,2)	1,04 [1,01; 1,08]	p<0,05	27 [14; 52]
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ¹	każdy	28 miesięcy	133/215 (62)	29/211 (14)	4,50 [3,19; 6,44]	p<0,05	3 [2; 3]
		nie podano	140/215 (65)	32*/211 (15)	4,29 [3,10; 6,03]	p<0,05	3 [2; 3]
	1-4	nie podano	142/215 (66)	34*/211 (16,1)	4,10 [3,00; 5,69]	p<0,05	3 [2; 3]
	3/4	28 miesięcy	14/215 (7)	0/211 (0)	Peto OR=7,72 [2,66;	p<0,05	16 [10; 26]

⁵ W omawianej próbie, ocenę działań niepożądanych oparto o skalę *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (v. 3.0).

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

						22,38]			
		31,1 miesiąca	8/215 (3,7)	0/211 (0)	Peto OR=7,50 [1,85; 30,33]	p<0,05	27 [14; 53]		
		nie podano	13/215 (5,9)	1*/211 (0,5)	12,76 [2,17; 75,87]	p<0,05	18 [11; 39]		
Wysypka	każdy	31,1 miesiąca	102/215 (47,4)	23*/211 (10,9)	4,35 [2,92; 6,58]	p<0,05	3 [3; 4]		
	1-4	28 miesięcy	80/215 (37)	26/211 (12)	3,02 [2,04; 4,51]	p<0,05	5 [4; 6]		
		nie podano	94/215 (43,7)	39/211 (18,3)	2,37 [1,73; 3,27]	p<0,05	4 [3; 7]		
	3/4	28 miesięcy	2/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	p>0,05	-		
Zmęczenie	nie podano	31,1 miesiąca	80/215 (37,2)	26/211 (12,3)	3,02 [2,04; 4,51]	p<0,05	5 [4; 6]		
	każdy	28 miesięcy	67/215 (31)	49/211 (23)	1,34 [0,98; 1,84]	p>0,05	-		
		nie podano	103/215 (48)	91/211 (43)	1,11 [0,90; 1,37]	p>0,05	-		
	3/4	28 miesięcy	14/215 (7)	6/211 (3)	2,29 [0,93; 5,68]	p>0,05	-		
		31,1 miesiąca	14/215 (6,5)	6/211 (2,8)	2,29 [0,93; 5,68]	p>0,05	-		
	nie podano	nie podano	24/215 (11)	6/211 (3)	3,93 [1,69; 9,21]	p<0,05	13 [8; 28]		
Biegunka	każdy	31,1 miesiąca	68/215 (31,6)	51/211 (24,2)	1,31 [0,96; 1,78]	p>0,05	-		
	1-4	28 miesięcy	59/215 (27)	33/211 (16)	1,75 [1,20; 2,57]	p<0,05	9 [6; 25]		
		nie podano	117/215 (54,4)	82/211 (38,9)	1,40 [1,14; 1,73]	p<0,05	7 [5; 17]		
	3/4	28 miesięcy	13/215 (6)	5/211 (2)	2,55 [0,97; 6,78]	p>0,05	-		
		31,1 miesiąca	13/215 (6,0)	5/211 (2,4)	2,55 [0,97; 6,78]	p>0,05	-		
	nie podano	nie podano	33/215 (15,3)	17/211 (8,0)	1,91 [1,11; 3,30]	p<0,05	14 [8; 83]		
	ciężkie	28 miesięcy	4/215 (2)	1/211 (1)	3,93 [0,60; 26,01]	p>0,05	-		
	nie podano	31,1 miesiąca	59/215 (27,4)	33/211 (15,6)	1,75 [1,20; 2,57]	p<0,05	9 [6; 25]		
Nudności	każdy	28 miesięcy	42/215 (20)	34/211 (16)	1,21 [0,81; 1,82]	p>0,05	-		
	1-4	nie podano	90/215 (42)	63/211 (30)	1,40 [1,08; 1,82]	p<0,05	9 [5; 35]		
		28 miesięcy	92/215 (42,8)	63/211 (30)	1,43 [1,11; 1,86]	p<0,05	8 [5; 27]		
	3/4	28 miesięcy	1/215 (0,5)	2/211 (1)	0,49 [0,06; 3,72]	p>0,05	-		
Infekcje²	każdy	nie podano	9/215 (4)	4/211 (2)	2,21 [0,73; 6,68]	p>0,05	-		
		28 miesięcy	42/215 (20)	13/211 (6)	3,17 [1,78; 5,71]	p<0,05	8 [6; 14]		
	3/4	nie podano	140/215 (65)	95/211 (45)	1,45 [1,21; 1,74]	p<0,05	5 [4; 10]		
		28 miesięcy	11/215 (5)	1/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]		
Zaburzenia smaku	każdy	nie podano	30/215 (14)	11/211 (5)	2,68 [1,40; 5,16]	p<0,05	12 [7; 31]		
	28 miesięcy	36/215 (17)	7/211 (3)	5,05 [2,36; 10,93]	p<0,05	8 [6; 13]			
Anemia	każdy	28 miesięcy	1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	p>0,05	-		
	1-4	28 miesięcy	33/215 (15)	10/211 (5)	3,24 [1,67; 6,35]	p<0,05	10 [7; 20]		
		nie podano	65/215 (30,2)	26/211 (12,3)	2,45 [1,64; 3,71]	p<0,05	6 [4; 10]		
Utrata masy ciała	3/4	28 miesięcy	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 0,76; 70,77]	p>0,05	-		
		nie podano	13/215 (6,0)	4/211 (1,9)	3,19 [1,12; 9,19]	p<0,05	25 [12; 209]		
	każdy	28 miesięcy	32/215 (15)	7/211 (3)	4,49 [2,08; 9,79]	p<0,05	9 [6; 16]		
		nie podano	58/215 (27)	30/211 (14)	1,90 [1,28; 2,83]	p<0,05	8 [5; 20]		
Trombocytopenia	3/4	28 miesięcy	1/215 (0,5)	0/211 (0)	Peto OR=7,25 [0,14; 365,58]	p>0,05	-		
		nie podano	4/215 (2)	22/211 (<10)	0,18 [0,07; 0,48]	p<0,05	12 [8; 24]		
	każdy	28 miesięcy	30/215 (14)	0/211 (0)	Peto OR=8,39 [4,00; 17,60]	p<0,05	8 [6; 11]		
		28 miesięcy	10/215 (5)	0/211 (0)	Peto OR=7,57 [2,16; 26,50]	p<0,05	22 [12; 40]		
ciężkie	31,1 miesiąca	10/215 (4,7)	0/211 (0)	Peto OR=7,57 [2,16; 26,50]	p<0,05	22 [12; 40]			
Zmniejszenie apetytu	każdy	28 miesięcy	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	p>0,05	-		
		nie podano	29/215 (13)	13/211 (6)	2,19 [1,19; 4,07]	p<0,05	14 [8; 59]		
	3/4	28 miesięcy	65/215 (30)	38/211 (18)	1,68 [1,19; 2,39]	p<0,05	9 [5; 25]		
Obrzęk obwodowy	każdy	28 miesięcy	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-		
		nie podano	4/215 (2)	2/211 (<1)	1,96 [0,42; 9,10]	p>0,05	-		
	3/4	28 miesięcy	28/215 (13)	7/211 (3)	3,93 [1,80; 8,65]	p<0,05	11 [7; 22]		
Obrzęk	każdy	nie podano	90/215 (42)	46/211 (22)	1,92 [1,43; 2,60]	p<0,05	5 [4; 9]		
		28 miesięcy	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-		
Hiperglikemia	3/4	nie podano	4/215 (2)	4/211 (2)	0,98 [0,27; 3,54]	p>0,05	-		
		93/215 (43,3)	49/211 (23,0)	1,86 [1,40; 2,50]	p<0,05	5 [4; 9]			
	każdy	26/215 (12)	4/211 (2)	6,38 [2,38; 17,31]	p<0,05	10 [7; 18]			
		28 miesięcy	11/215 (5)	1/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]		
Duszność	3/4	31,1 miesiąca	11/215 (5,1)	1/211 (0,5)	10,80 [1,82; 64,79]	p<0,05	22 [12; 55]		
		28 miesięcy	15/215 (6,9)	2/211 (0,9)	7,36 [1,91; 28,67]	p<0,05	17 [10; 38]		
	każdy	28 miesięcy	26/215 (12)	3/211 (1)	8,51 [2,80; 26,18]	p<0,05	10 [7; 16]		
		28 miesięcy	62/215 (29)	19/211 (9)	3,20 [2,01; 5,16]	p<0,05	6 [4; 8]		
	1-4	nie podano	69/215 (32,1)	29/211 (13,6)	2,34 [1,59; 3,46]	p<0,05	6 [4; 10]		
3/4	28 miesięcy	4/215 (2)	0/211 (0)	Peto OR=7,35 [1,03; 52,59]	p<0,05	54 [22; 1932]			
	nie podano	12/215 (5,6)	1/211 (0,5)	11,78 [2,00; 70,33]	p<0,05	20 [12; 45]			
28 miesięcy	13/215 (6)	0/211 (0)	Peto OR=7,68 [2,55; 23,15]	p<0,05	17 [10; 29]				

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Zdarzenia ze strony układu oddechowego ³	każdy	28 miesięcy	25/215 (12)	0/211 (0)	Peto OR=8,17 [3,64; 18,30]	p<0,05	9 [7; 13]
		28 miesięcy	26/215 (12)	2/211 (<1)	12,76 [3,42; 48,23]	p<0,05	9 [7; 15]
	3/4	28 miesięcy	5/215 (2)	0/211 (0)	Peto OR=7,39 [1,27; 43,02]	p<0,05	43 [19; 196]
		28 miesięcy	6/215 (3)	0/211 (0)	Peto OR=7,43 [1,48; 37,15]	p<0,05	36 [17; 103]
Wymioty	każdy	28 miesięcy	23/215 (11)	11/211 (5)	2,05 [1,04; 4,06]	p<0,05	19 [10; 288]
		nie podano	71/215 (33,0)	43/211 (20,2)	1,62 [1,17; 2,25]	p<0,05	8 [5; 24]
	3/4	28 miesięcy	1/215 (0,5)	1/211 (0,5)	0,98 [0,10; 9,36]	p>0,05	-
		nie podano	9/215 (4)	4/211 (2)	2,21 [0,73; 6,68]	p>0,05	-
Świąd	każdy	28 miesięcy	23/215 (11)	8/211 (4)	2,82 [1,32; 6,07]	p<0,05	15 [9; 48]
	3/4	nie podano	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-
Astenia	każdy	28 miesięcy	22/215 (10)	14/211 (7)	1,54 [0,82; 2,91]	p>0,05	-
		nie podano	52/215 (24)	32/211 (15)	1,59 [1,08; 2,37]	p<0,05	12 [7; 68]
	3/4	28 miesięcy	2/215 (1)	1/211 (0,5)	1,96 [0,26; 14,92]	p>0,05	-
		nie podano	11/215 (5)	8/211 (4)	1,35 [0,57; 3,20]	p>0,05	-
Sródmiażdżowa choroba płuc	ciężkie	28 miesięcy	3/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,32 [0,76; 70,77]	p>0,05	-
Hipokaliemia	3/4	nie podano	46/215 (21,5)	3/211 (1,4)	15,05 [5,08; 45,24]	p<0,05	6 [4; 7]
Ból brzucha	każdy	nie podano	69/215 (32)	72/211 (34)	0,94 [0,72; 1,23]	p>0,05	-
		nie podano	23/215 (10,6)	26/211 (12,2)	0,87 [0,51; 1,46]	p>0,05	-
	3/4	nie podano	19/215 (9)	21/211 (10)	0,89 [0,50; 1,59]	p>0,05	-
		nie podano	85/215 (39,5)	93/211 (44,1)	0,90 [0,72; 1,12]	p>0,05	-
Zmęczenie/złe samopoczucie	3/4	nie podano	24/215 (11,1)	8/211 (3,8)	2,94 [1,39; 6,31]	p<0,05	14 [8; 41]
	1-4	nie podano	106/215 (49,3)	96/211 (45,5)	1,08 [0,89; 1,33]	p>0,05	-
Niedomykanie zastawki serca	3/4	nie podano	12/215 (5,6)	4/211 (1,9)	2,94 [1,02; 8,56]	p>0,05	-
Zapalenie płuc	3/4	nie podano	12/215 (5,6)	2/211 (0,9)	5,89 [1,50; 23,34]	p<0,05	22 [12; 69]
Tachykardia	3/4	nie podano	12/215 (5,6)	0/211 (0)	Peto OR=7,64 [2,43; 24,06]	p<0,05	18 [11; 32]
Kaszel	każdy	nie podano	60/215 (28)	32/211 (15)	1,84 [1,26; 2,71]	p<0,05	8 [5; 21]
	1-4	nie podano	66/215 (30,7)	34/211 (16,0)	1,91 [1,33; 2,76]	p<0,05	7 [5; 16]
	3/4	nie podano	2/215 (1)	0/211 (0)	Peto OR=7,29 [0,45; 116,89]	p>0,05	-
Ból głowy	każdy	nie podano	65/215 (30)	49/211 (23)	1,30 [0,95; 1,79]	p>0,05	-
	1-4	nie podano	68/215 (31,6)	50/211 (23,9)	1,33 [0,98; 1,82]	p>0,05	-
	3/4	nie podano	0/215 (0)	2/211 (1)	Peto OR=0,13 [0,01; 2,12]	p>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych	28 miesięcy	nie podano	40/215 (19)	7/211 (3)	5,61 [2,64; 12,07]	p<0,05	7 [5; 11]
	nie podano	61/215	44/211	1,36 [0,97; 1,91]	p>0,05	-	
	31,1 miesiąca	42/215 (19,5)	8/211 (3,8)	5,15 [2,54; 10,60]	p<0,05	7 [5; 10]	
Zgon z powodu zastosowanego leczenia	28 miesięcy	0/215 (0)	0/211 (0)	-	-	-	
Zgon z powodu zdarzeń niepożądanych	nie podano	12/215 (5,6)	5/211 (2,4)	2,36 [0,88; 6,33]	p>0,05	-	
Konieczność redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia	28 miesięcy	140/215 (65)	74/211 (35)	1,86 [1,52; 2,30]	p<0,05	4 [3; 5]	
Konieczność zmiany schematu leczenia	jakakolwiek	nie podano	144/215 (67,0)	78/211 (37,0)	1,81 [1,49; 2,22]	p<0,05	4 [3; 5]
	jednokrotna	nie podano	33/215 (15,3)	44/211 (20,9)	0,74 [0,49; 1,10]	p>0,05	-
	dwu-krotna lub ponad dwukrotna	nie podano	111/215 (51,6)	35/211 (16,6)	3,11 [2,26; 4,34]	p<0,05	3 [3; 4]
Przerwanie leczenia	nie podano	61/215 (28,3)	44/211 (20,9)	1,36 [0,97; 1,91]	p>0,05	-	

¹działania niepożądane obejmowały: zapalenie jamy ustnej, aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie ust, owrzodzenie języka; ²wszystkie rodzaje infekcji; ³działania niepożądane obejmowały: zapalenie płuc, śródmiażdżową chorobę płuc, nacieki w płucach, zwłóknienie płuc. W przypadku nie wystąpienia określonego punktu końcowego w jednej z grup, wyniki obliczono za pomocą Peto OR.

W badanych grupach **istotność statystyczną na niekorzyść** EVE+oktreatyd LAR względem PLC+oktreatyd LAR dla okresu obserwacji 28 miesięcy (Pavel 2011) **osiągnięto w przypadku różnic w częstości występowania:**

- w każdym stopniu nasilenia: działań niepożądanych ogółem, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki, nudności (w nieokreślonym okresie obserwacji), infekcji, zaburzenia smaku, anemii, utraty masy ciała, trombocytopenii, zmniejszenia apetytu, obrzęku obwodowego, obrzęku, hiperglikemii, duszności, zdarzeń ze strony układu oddechowego, wymiotów, świądu, astenii (w nieokreślonym okresie czasu), kaszlu;
- w 3 lub 4 stopniu nasilenia: działań niepożądanych ogółem, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zmęczenia (w nieokreślonym okresie obserwacji), biegunki (w nieokreślonym okresie obserwacji), infekcji, anemii (w nieokreślonym czasie obserwacji), utraty masy ciała (w nieokreślonym czasie obserwacji), trombocytopenii, hiperglikemii, duszności, zdarzeń ze strony układu oddechowego, hipokaliemii, zmęczenia/złego samopoczucia, zapalenia płuc, tachykardii;

- w nieokreślonym stopniu nasilenia: zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, wysypki, biegunki;
- ciężkie zdarzenia niepożądane: działań niepożądanych ogółem.

Pomiędzy grupami w nie stwierdzono istotności statystycznej w różnicy występowania następujących punktów końcowych:

- w każdym stopniu nasilenia: zmęczenia, nudności (w 28-miesięcznym okresie obserwacji), astenii (w 28-miesięcznym okresie obserwacji), bólu brzucha, zmęczenia/złego samopoczucia, bólu głowy,
- w 3 lub 4 stopniu nasilenia: wysypki, zmęczenia (w 28- i 31,1-miesięcznym okresie obserwacji), biegunki (w 28- i 31,1-miesięcznym okresie obserwacji), nudności, zaburzenia smaku, anemii (w 28-miesięcznym okresie obserwacji), utraty masy ciała (w 28-miesięcznym okresie obserwacji), zmniejszenia apetytu (w nieokreślonym okresie obserwacji), obrzęku obwodowego (w nieokreślonym okresie obserwacji), wymiotów, astenii, bólu brzucha, niedomykania zastawki serca, kaszlu, bólu głowy;
- w nieokreślonym stopniu nasilenia: zmęczenia;
- ciężkich: biegunki, trombocytopenii, śródmiąższowej choroby płuc.

W obydwu analizowanych grupach w okresie obserwacji 28 miesięcy nie raportowano zdarzeń niepożądanych 3-4 stopnia nasilenia w postaci: zmniejszenia apetytu, obrzęku obwodowego oraz świądu.

Różnica w liczbie przerwanych terapii z powodu działań niepożądanych w badanych grupach osiągnęła znamienność statystyczną na niekorzyść ewerolimusu w okresie obserwacji 28 miesięcy oraz 31,1 miesiąca, gdzie ryzyko względne wyniosło odpowiednio 5,61 (95% CI: 5,64, 12,07) oraz 5,15 (95% CI: 2,54, 10,60). W nieokreślonym czasie obserwacji nie zaobserwowano znamienności statystycznej między grupami odnośnie przerwania terapii z powodu działań niepożądanych, jak również zdarzeń w postaci przerwania leczenia ogółem. Konieczność redukcji dawki lub czasowego przerwania leczenia występowała 86% częściej w grupie ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem LAR niż w grupie kontrolnej (RR=1,86 (95% CI: 1,52; 2,30)). Istotnie statystycznie okazały się też różnice w częstości konieczności zmiany schematu leczenia, gdzie ryzyko względne jakiegokolwiek zmiany wyniosło 1,81 (95% CI: 1,49; 2,22), a co najmniej dwukrotna zmiana schematu leczenia konieczna była ponad trzykrotnie częściej w grupie ewerolimusu niż w grupie kontrolnej (RR=3,11 (95% CI: 2,26; 4,34)). Znamienności statystycznej nie osiągnęła różnica w częstości jednokrotnej konieczności zmiany leczenia oraz zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych. W żadnej z badanych grup nie odnotowano zgonu z powodu zastosowanego leczenia.

Badania o niższej wiarygodności

Autorzy AEK wnioskodawcy zidentyfikowali podczas przeprowadzonego wyszukiwania ⁶ badań o niższej wiarygodności, w tym 4 badania I lub II fazy bez grupy kontrolnej (RADIANT-1: Yao 2009-2011(b), MDACC US-52: Yao 2006-2008, Kulke 2010, Chan 2010-2011) oraz 5 opisów przypadków (Kulke 2009, Mpanaka 2011, Fiebrich 2011, Ferrer-Garcia 2011, Ong 2010), dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Badanie II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie RADIANT-1 (Yao 2009-2011(b)) dotyczyło 115 pacjentów z progresywnymi nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, spośród których 115 (Grupa 1) przyjmowało ewerolimus w dawce 10 mg/dobę (przed badaniem nie otrzymywali leczenia oktreotydem), natomiast 45 (grupa 2) stanowiło grupę leczoną ewerolimusem (10 mg/dobę) w skojarzeniu z oktreotydem (30 mg/ 28 dni). Do obserwowanych działań niepożądanych należały: w każdym stopniu nasilenia (odpowiednio grupa 1 vs grupa 2): zapalenie jamy ustnej (45,2% vs 48,9%), wysypka (40,0% vs 44,4%), biegunka (39,1% vs 31,1%), zmęczenie (31,3% vs 35,6%), nudności (29,6% vs 33%), ból głowy (21,7% vs 6,7%), aftowe zapalenie jamy ustnej: (17,4% vs 13,3%), wymioty (17,4% vs 13,3%), osłabienie (14,8% vs 11,1%), obrzęk obwodowy (14,8% vs 13,3%), spadek masy ciała (14,8% vs 15,6%), anemia (13,0% vs 15,6%), jadłowstręt (13,0% vs 15,6%), hiperglikemia (13,0% vs 13,3%), świąd (12,2% vs 6,7%), zaburzenia smaku (10,4% vs 13,3%), suchość skóry (9,6% vs 13,3%), trombocytopenia (7,8% vs 13,3%), neutropenia (7,0% vs 13,3%), duszności (7,0% vs 11,1%). Do działań niepożądanych stopnia 3/4 w grupie 1. należały: zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, nudności, osłabienie, anemia, jadłowstręt, hiperglikemia, trombocytopenia, neutropenia, duszności. Do działań niepożądanych stopnia 3/4 w grupie 2. należały: zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, nudności, osłabienie, obrzęk obwodowy, anemia, jadłowstręt, hiperglikemia, trombocytopenia, duszności.

⁶ W 1 badaniu nie raportowano zdarzeń niepożądanych (Yao 2009-2011).

Do badania II fazy bez grupy kontrolnej o akronimie MDACC US-52 włączono 60 pacjentów z zaawansowanymi wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi (rakowiakami i wyspiakami trzustki). Pacjentom podawano ewerolimus w dawce 5 mg (n=30) lub 10 mg (n=30) w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem (30 mg/28 dni). Podczas badania raportowano następujące zdarzenia niepożądane w 3/4 stopniu nasilenia (populacja ogólna): trombocytopenia (5%), anemia (3%), leukopenia (5%), leukocytoza (2%), hiperglikemia (9%), podniesiony poziom trójglicerydów (3%), hipoglikemia (3%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (5%), hipofosfatemia (11%), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (5%), hipokaliemia (3%), hiperbilirubinemia (2%), aftowe zapalenie jamy ustnej (8%), zmęczenie (11%), nudności (2%), zmiany w obrębie paznokci (2%), biegunka (11%), ból (3%), wysypka (5%), ból brzucha (3%), świąd (2%), zaburzenia smaku (2%), zapalenie płuc (2%).

Nierandomizowane badanie kliniczne I/II fazy bez grupy kontrolnej (Kulke 2010) obejmowało 22 pacjentów z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, leczonych temozolomidem (150 mg/m² co 2 tyg.) w skojarzeniu z ewerolimusem 5 mg/dobę (grupa 1) lub 10 mg/dobę (grupa 2), których obserwowano pod kątem bezpieczeństwa stosowania terapii. Raportowano następujące działania niepożądane w stopniu 3/4 nasilenia: trombocytopenia (18%), limfopenia (23%), neutropenia (9%), hiperglikemia (4,5%), zwiększone stężenie transaminazy (4,5%), podniesiony poziom trójglicerydów (4,5%), wysypka (4,5%).

Badania kliniczne I fazy Chan 2010 (populacja 1) oraz Chan 2011 (populacja 2) obejmowały odpowiednio 13 i 22 pacjentów z zaawansowanymi rakowiakami i nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, gdzie ewerolimus podawano w dawce 5 lub 10 mg/dobę w skojarzeniu z krótko- a następnie długodziałającym pasyreotydem (podskórnie). Subpopulacja chorych z pNET obejmowała 3 pacjentów (pop. 1) oraz 4 pacjentów (pop. 2). Raportowano występowanie następujących zdarzeń niepożądanych w stopniu ≥ 3 : populacja 1: hiperglikemia (33,3%), hipofosfatemia (16,7%), podwyższony poziom alkalicznej fosfatazy (8%*), wysypka stopnia 3. (wymagająca redukcji dawki) (8%); populacja 2: hiperglikemia (38%), hipofosfatemia (19%), podwyższony poziom alkalicznej fosfatazy (9,5%), trombocytopenia (14%), limfopenia (9,5%*), zapalenia jamy ustnej (4,8%), wydłużenie odstępu QT (w EKG) (4,8%), ból stawów (4,8%), wysypka stopnia 3. (wymagająca redukcji dawki) (4,8%), biegunka stopnia 3. (wymagająca redukcji dawki) (4,8%).

Spośród włączonych do AEK wnioskodawcy opisów przypadków, 4 odnosiły się do pacjentów z guzami insulinowymi (Kulke 2009, Fiebrich 2011, Ferrer-Garcia 2011, Ong 2010). W dwóch z nich pacjentom podawano ewerolimus w monoterapii (w modyfikowanej dawce od 5 do 10 mg), w jednym przypadku ewerolimus podawano w skojarzeniu z oktreotydem i w jednym z radioznakowanym analogiem somatostatyny. W analizowanych przypadkach raportowano następujące działania związane z zastosowanym leczeniem: toksyczność wymagająca redukcji dawki ewerolimusu do 5 mg, hiperglikemia wymagająca redukcji dawki ewerolimusu i wprowadzenia insuliny, zatrzymanie płynów, leukopenia, zapalenie mieszków włosowych na szyi wywołane wirusem *Herpes simplex*.

Badanie Mpanaka 2011 było badaniem nad serią 7 przypadków pacjentów z wysoko zróżnicowanymi przerzutowymi neuroendokrynnymi nowotworami o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym (subpopulacja z pNET = 7), którzy otrzymywali ewerolimus (10 mg/dobę) w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem (30 mg/mies.). Odnotowano następujące działania niepożądane: w 1. stopniu nasilenia: aftowe zapalenie jamy ustnej (57%), wysypka (29%), biegunka (29%), hiperglikemia (57%), anemia (43%), trombocytopenia (14%), leukocytopenia (29%); w 2. stopniu nasilenia: hiperglikemia (43%), anemia (14%), leukocytopenia (14%). W przypadku hiperlipidemii (86%) nie podano stopnia nasilenia.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Odnalezione przez AOTM na stronach URPL, EMA i FDA informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu są spójne z przedstawionymi w aktualnej ChPL produktu leczniczego Afinitor oraz w AEK wnioskodawcy.

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Wyniki efektywności klinicznej i bezpieczeństwa ewerolimusu (EVE) w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w porównaniu do placebo (PLC) podawanego z BSC przedstawiono głównie w oparciu o dane z badania RADIANT-3.

W ocenie skuteczności klinicznej, w ww. badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę **na korzyść EVE+BSC vs PLC+BSC** odnośnie: **wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby** (również dla subpopulacji wyodrębnionych na podstawie danych wejściowych, tj. wcześniejsze stosowanie chemioterapii, stopień sprawności WHO, wiek, płeć, rasę, region zamieszkania, wcześniejsze leczenie długo działającymi analogami SST, stopień zróżnicowania guza), **zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby i zmniejszenia wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej** oraz

zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak.: przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, brak zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.

W ocenie bezpieczeństwa w badaniu RADIANT-3 pomiędzy **EVE+BSC vs PLC+BSC wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem** w 17-miesięcznym okresie obserwacji oraz nie osiągnięto znamienności statystycznej w nieokreślonym czasie obserwacji. W grupie **EVE+BSC vs PLC+BSC istotnie statystycznie częściej** obserwowano **ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem** (stopień 3 lub 4) zarówno w 17 miesięcznym, jak i nieokreślonym okresie obserwacji oraz **zdarzenia niepożądane nieokreślonego stopnia nasilenia** w nieokreślonym czasie obserwacji. Pomędzy grupami nie zanotowano różnic znamiennych statystycznie w stosunku do zgonów (z powodu: zdarzeń niepożądanych, zastosowanego leczenia).

Stosowanie **EVE+BSC vs PLC+BSC** związane było z istotnie statystycznie **częstszym występowaniem zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia**, takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, obrzęk, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból głowy/migrena, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), hiperglikemia, trombocytopenia, leukopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zaburzenia płucne, zapalenie języka, hiperlipidemia, cukrzyca, zapalenie dziąseł, **w 3 lub 4 stopniu nasilenia**: takich jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), nudności (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w 17-miesięcznym okresie obserwacji⁷), trombocytopenia, hipofosfatemia, zaburzenia płucne, cukrzyca oraz dodatkowo **w nieokreślonym stopniu nasilenia**, takich jak: wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty, hiperglikemia, trombocytopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia.

Znamienna statystycznie na niekorzyść EVE+BSC względem PLC+BSC była **także różnica w konieczności zmiany schematu leczenia** (ogółem oraz ≥ 2 krotnie) i **częstości wystąpienia przypadków przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych**.

Pomędzy grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stosunku do zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia, takich jak.: nudności, wymioty (w nieokreślonym okresie czasu), świąd, astenia, ból brzucha, zapalenie warg, nadciśnienie; w 3 lub 4 stopniu nasilenia, takich jak.: wysypka, biegunka (w nieokreślonym okresie obserwacji), zmęczenie, infekcje, nudności (w nieokreślonym okresie obserwacji), obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), utrata masy ciała (w nieokreślonym okresie obserwacji), wymioty (w nieokreślonym okresie obserwacji), hiperglikemia (w 17- i 20,1-miesięcznym okresie obserwacji), leukopenia, astenia, choroby paznokci, gorączka (w nieokreślonym okresie obserwacji), neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, ból brzucha, nadciśnienie oraz w nieokreślonym stopniu nasilenia: nudności, astenia.

W sytuacji braku dostępnych badań porównujących bezpośrednio ewerolimus z sunitynibem oraz braku badań umożliwiających porównanie pośrednie efektywności omawianych substancji czynnych, w AEK wnioskodawcy zamieszczono wyniki pochodzące z badania porównującego sunitynib z placebo, w celu prostego zestawienia wyników skuteczności i bezpieczeństwa. W ocenie skuteczności klinicznej, w badaniu A1681111 wykazano istotną statystycznie różnicę **na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC** odnośnie: **wydłużenia: przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu (w tym spowodowanego progresją choroby) i progresji choroby.**

Nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami w odniesieniu do punktów końcowych: zgon bez progresji choroby, całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby oraz przeżycie całkowite w 2 latach po zakończeniu badania.

W ocenie bezpieczeństwa w A1681111 pomiędzy **SUN+BSC vs PLC+BSC wykazano istotnie statystycznie większe ryzyko przerwania leczenia, redukcji dawki leku (≥ 1 -krotnej) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia**, takich jak: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej,

⁷ Na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Snyder 2011; pozostałe źródła nie stwierdzają różnic istotnych statystycznie

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text] W trakcie prac nad AWA nie odnaleziono opublikowanych wyników [Redacted text] analiz ekonomicznych.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

Dla porównania ewerolimus+BSC vs. placebo+BSC wykonano analizę użyteczności kosztów, natomiast dla porównania ewerolimus+BSC vs. sunitynib+BSC [Redacted text]

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją był Afifnitor (ewerolimus) podawany w dwóch dawkach [Redacted text] w połączeniu z BSC.

Interwencją porównywalną był Sutent (sunitynib) podawany w dawkach [Redacted text] w połączeniu z BSC. Kolejnym komparatorem było placebo w połączeniu z BSC.

[Redacted text]

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (wspólnej).

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 40-letnim horyzoncie czasowym. Punkt początkowy analizy ustalono na 01.07.2013 r.

Dyskontowanie

[Redacted]

Koszty

Przedmiotem oceny kosztów jest porównanie kosztów stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w odniesieniu do stosowania placebo lub w odniesieniu do kosztów stosowania Sutentu (sunitynibu).

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

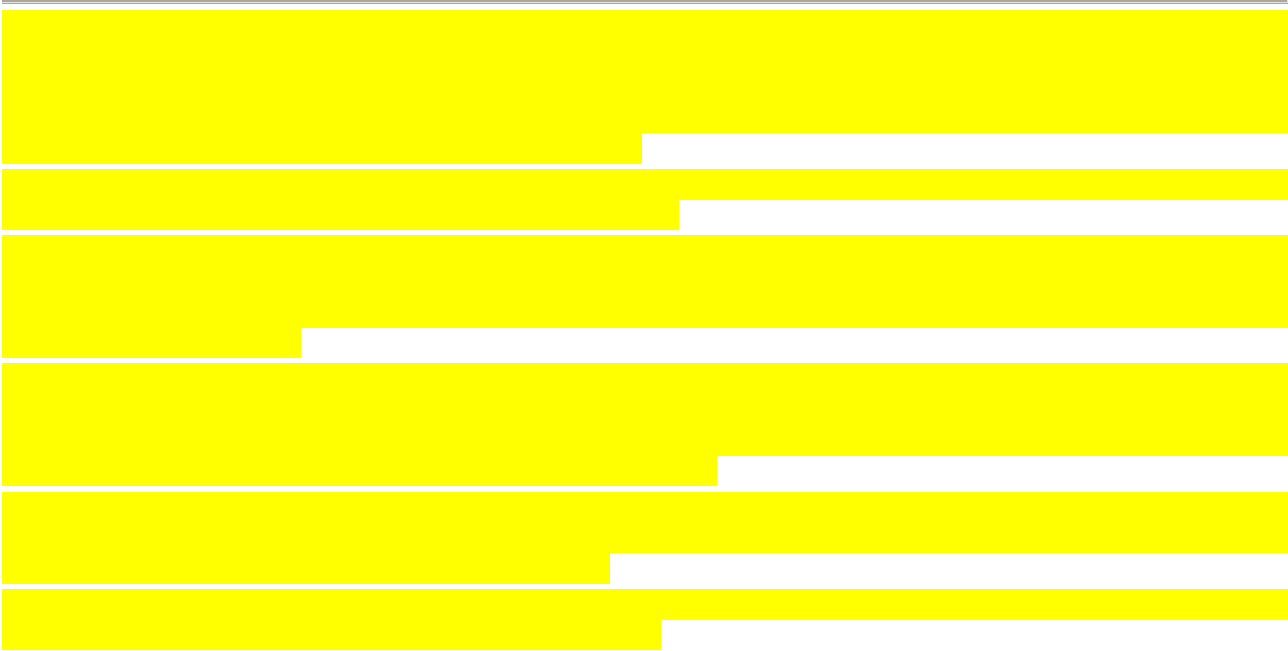
- Koszt stosowania ewerolimusu i sunitynibu
- Koszt oceny kwalifikacji do leczenia ewerolimusem lub sunitynibem
- Koszt wydania pacjentom leku ewerolimusu lub sunitynibu
- Koszt świadczeń diagnostycznych w trakcie stosowania porównywanych interwencji
- Koszt leczenia działań niepożądanych
- Koszt leczenia progresji
- Koszt najlepszego leczenia objawowego (BSC)

Model

[Redacted]

[Redacted content]

[Redacted content]



Walidacja modelu



Ograniczenia według wnioskodawcy



4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnim (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	-

Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	-

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

1. sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
2. sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
3. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
4. sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Założenia przyjęte w analizie ekonomicznej zostały opisane bardzo dobrze, w stopniu wystarczającym, aby zweryfikować ich wiarygodność. Nie stwierdzono błędów mających znaczący wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości. Nie zidentyfikowano wad w działaniu modelu.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

- [Redacted text]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena efektywności kosztowej stosowania produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, finansowanego ze środków publicznych w ramach programu lekowego. Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ oraz płatnika za świadczenia medyczne (wspólna) w 40-letnim horyzoncie czasowym. Porównywanymi interwencjami był sunitynib+BSC oraz placebo+BSC, które porównywano z wnioskowaną interwencją.

[Redacted text]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus; Novartis Polska Sp. z o.o.) stosowanego w nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację ogólną objętą analizą stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki o przebiegu postępującym.

[Redacted text block]

Perspektywa

Płatnika publicznego finansującego świadczenie (NFZ). Rezygnacja z przedstawienia perspektywy pacjenta została uzasadniona brakiem współpłacenia chorego za oceniany produkt.

Horyzont czasowy

BIA wnioskodawcy obejmuje 2,5 letni okres finansowania wnioskowanej technologii medycznej (od 1.07.2013 r. do 31.12.2015 r.).

Kluczowe założenia

„**scenariusz istniejący**”: kontynuacja aktualnego sposobu finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego wśród pacjentów z analizowanej populacji;

„**scenariusz nowy**”: opieka nad dorosłymi pacjentami z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki o przebiegu postępującym w przypadku finansowania ze środków publicznych ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego, zapewniającego pacjentom bezpłatny dostęp do wnioskowanej technologii medycznej.

W ramach analizy podstawowej uwzględniono trzy scenariusze z zakresu wpływu rozważanej decyzji na budżet płatnika publicznego:

- scenariusz najbardziej prawdopodobny, uwzględniający realistyczne wartości parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji;
- scenariusz minimalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujący minimalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego;
- scenariusz maksymalny, uwzględniający skrajne wartości z zakresu niepewności parametrów dotyczących wielkości analizowanej populacji, generujący maksymalny wpływ ocenianej decyzji na budżet płatnika publicznego.

Parametr	Scenariusz najbardziej prawdopodobny	Scenariusz minimalny	Scenariusz maksymalny
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Koszty: W BIA wnioskodawcy zidentyfikowano następujące kategorie kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego:

- finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Afinitor[®], Sutent[®]),
- finansowanie procedur medycznych stosowanych wśród pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby nowotworowej (radioterapia, w tym celowana radioterapia analogami somatostatyny i chemioterapia)
- współfinansowanie leków stosowanych w ramach BSC oraz leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych stosowania ewerolimusu lub sunitynibu [redacted]
- finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych,
- finansowanie świadczeń kontraktowanych odrębnie,
- finansowanie innych świadczeń diagnostycznych,
- finansowanie świadczeń opieki paliatywnej/hospicyjnej,
- finansowanie innych świadczeń szpitalnych (hospitalizacje wg JGP).

Ograniczenia według wnioskodawcy:

- Brak opublikowanych, szczegółowych wyników analizy Rejestru Nowotworów Neuroendokrynych (w opracowaniu uwzględniono opinię eksperta z raportu AOTM-OT-431-20/2011 oraz AOTM-OT-431-22/2011 bez wskazania danych wejściowych oraz metodologii obliczeń których wyniki prezentowano),
- Brak wiarygodnych danych dotyczących odsetka pacjentów z pNET spełniających kryteria włączenia do stosowania ewerolimusem w warunkach polskich – w opracowaniu uwzględniono wyniki badania kwestionariuszowego, przy czym stosunkowo wysoka zbieżność odpowiedzi ekspertów klinicznych może świadczyć, iż uwzględniono najbardziej wiarygodne dane.

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 41. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	[redacted]

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

*NFZ/DGL/2013/073/0166/W/13979/TC



5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej [BIA wnioskodawcy]

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]				
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]			
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) stosowanego w nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Analiza została przeprowadzona z perspektywy NFZ w 2,5 letnim horyzoncie czasowym.

Scenariusz istniejący zakłada kontynuację finansowania Afinitoru [Redacted] w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej, natomiast scenariusz nowy zakłada finansowanie Afinitoru w ramach proponowanego programu lekowego [Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Agencja nie zgłasza uwag o proponowanym instrumencie dzielenia ryzyka.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Należy mieć na uwadze, iż nazwa programu lekowego brzmi „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”, natomiast wskazanie złożone we wnioskach refundacyjnych jak również kryteria włączenia do programu odnoszą się do pacjentów z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki.

Prof. Krzakowski zwrócił również uwagę, iż „finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokryne trzustki jest uzasadnione w przypadku:

- Histologicznego zróżnicowania w stopniu dobrym lub pośrednim (G1 lub G2);
- Miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości leczenia chirurgicznego;
- Stanu sprawności dobrego lub pośredniego (0-2);
- Możliwości prowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie;
- Prawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby, nerek i szpiku.”

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej było przedstawienie rozwiązań, których wdrożenie spowoduje uwolnienie środków finansowych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi wydatków z budżetu płatnika publicznego towarzyszącemu realizacji programu lekowego dla produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Oceniano wysokość uwolnionych środków finansowych związanych z realizacją proponowanych rozwiązań racjonalizacyjnych od 1 lipca 2013 roku do końca 2015 roku.

[Redacted content]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

W AOTM przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych wytycznych postępowania klinicznego i rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z neuroendokrynnymi nowotworami trzustki, w bazach bibliograficznych (PubMed, Embase) oraz stron państwowych agencji oceny technologii medycznych i stron towarzystw naukowych.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 49. Wytyczne kliniczne dotyczące stosowania ewerolimusu w leczeniu pNET [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
ENETS 2012 Europa <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne leczenia pacjentów z neuroendokrynnymi nowotworami przewodu pokarmowego	Konsensus ekspertów	Ewerolimus (na równi z sunityn bem) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym pNET, stosowana po niepowodzeniu chemioterapii. W określonych przypadkach może być też rozważony jako alternatywa dla chemioterapii lub lokoregionalnego (miejscowego) leczenia pierwszej linii. Wczesne wdrożenie leczenia ewerolimusem bez odpowiedniej selekcji pacjentów nie jest rekomendowane, ze względu na brak długoterminowych danych dotyczących bezpieczeństwa leku.
NG (Nordic Guidelines) 2010 Kraje skandynawskie <u>Źródła finansowania:</u> grant z Novartis Oncology and Ipsen	Diagnoza i leczenie GEP-NET	Panel ekspertów	Ewerolimus (na równi z sunityn bem) jest rekomendowany w II i III linii leczenia u pacjentów z pNET.
TNCD 2011 Francja <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Guzy endokrynne przewodu pokarmowego	Nie podano.	Ewerolimus (10 mg/j) zaleca się do stosowania w II linii leczenia wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (>30-50%) i/lub z przerzutami do kości (poziom rekomendacji: A - nie podano wyjaśnienia).
UKINETS 2011 UK <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals UK Ltd; Ipsen UK	Leczenie guzów neuroendokrynnych (NETs)	Systematyczny przegląd literatury oraz panel ekspercki.	Ewerolimus (na równi z sunitynbem) może być stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub przerzutowymi) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją (z oceną radiologiczną w ciągu 12 miesięcy). (Poziom dowodów: 1, stopień rekomendacji: A - dobrej jakości dowody naukowe sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem, lekarze powinni przedyskutować opcję terapeutyczną z pacjentem.)
NCCN 2013 USA <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne leczenia nowotworów neuroendokrynnych	Konsensus ekspertów NCCN	Ewerolimus rekomendowany jest jako opcja terapeutyczna do rozważenia w przypadku pacjentów z zaawansowaną postacią NET z przerzutami (kategoria 3 rekomendacji – opinia oparta o wszystkie rodzaje dostępnych dowodów, rada NCCN w większości nie zgadza się, że stosowanie danej interwencji jest zasadne)

Dodatkowe informacje dotyczące ewerolimusu pochodzące z rekomendacji			
CMKP 2011 <u>Źródła finansowania:</u> Współfinansowanie przez UE (EFS)	Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii	Nie podano	Brak rekomendacji dot. ewerolimusu, zwrócono jednak uwagę, ewerolimus, jako inhibitor mTOR, budzi duże zainteresowanie ze względu na obiecujące wyniki dotychczasowych badań.
PSGN 2008 Polska <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji.	Zasady postępowania w guzach endokrynych trzustki rekomendowane	Panel ekspertów	Brak rekomendacji dot. ewerolimusu – zaznaczono, że wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem ewerolimusu są obiecujące, ale wymagają potwierdzenia.
ESMO 2010 kraje europejskie <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji.	Diagnoza, leczenie oraz opieka nad pacjentami z GEP-NET	Panel ekspertów	Brak rekomendacji dot. ewerolimusu; wskazano, że ewerolimus wykazuje znaczące działanie przeciwnowotworowe w porównaniu do placebo potwierdzone dotychczas w badaniu lokalnym, ale nie centralnym (poziom dowodów: 1, stopień rekomendacji: A – dane pochodzące z metaanaliz oraz dobrze zaprojektowanych RCT o wysokim stopniu wiarygodności oraz niskim ryzyku wyników fałszywie pozytywnych oraz fałszywie negatywnych).
NANETS 2010 USA <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji.	Leczenie wysoko-różnicowanych nowotworów neuroendokrynych żołądka i trzustki	Przegląd literatury i konsensus ekspertów	Brak rekomendacji dot. ewerolimusu – zwrócono uwagę, że ewerolimus we wczesnych badaniach wykazał aktywne działanie wśród pacjentów z zaawansowaną postacią nowotworu.

W wyniku odnaleziono 9 dokumentów zawierających informacje dotyczące stosowania ewerolimusu w praktyce klinicznej. 5 z nich (wytyczne europejskie, skandynawskie, francuskie, brytyjskie oraz amerykańskie) rekomenduje stosowanie ewerolimusu w leczeniu pNET, z czego w większości zaleca się podanie leku po co najmniej jednym wcześniejszym nieprzynoszącym efektów schemacie leczenia. ENETS sugeruje, że w ściśle określonych, wyselekcjonowanych przypadkach można wziąć pod uwagę podanie ewerolimusu w pierwszej linii leczenia, jednak należy zachować ostrożność we wczesnym wdrażaniu terapii ze względu na brak rzetelnych danych dotyczących bezpieczeństwa leku w długim okresie jego stosowania. 4 dokumenty określające schematy postępowania w terapii pNET nie zawierają rekomendacji dotyczącej zastosowania ewerolimusu, lecz wymieniają go jako potencjalnie skuteczną metodą terapii w przedmiotowym wskazaniu (dwie rekomendacje polskie, europejska i amerykańska). Zaznaczają, że potrzebne są dalsze dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo leku.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania ewerolimusu w leczeniu pNET [opracowanie własne].

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
HAS (Francja), 2012	Opinia Rady Przejrzystości Afinitor 5 mg, Afinitor 10 mg	<u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości rekomenduje włączenie ewerolimusu na listę leków refundowanych w ramach Narodowego Ubezpieczenia Zdrowotnego i zatwierdzonych w leczeniu szpitalnym i innych instytucjach publicznych w przedmiotowym wskazaniu (refundacja 100%). <u>Uzasadnienie:</u> rzeczywista korzyść wynikająca ze stosowania Afinitoru jest znacząca. Wnioskowana technologia uznawana jest za przynoszącą efekty zdrowotne, wskaźnik skuteczność/tolerancja jest wysoki.
AWMSG (Szkocja), 2012	Opinia nr 2112, ewerolimus, Afinitor®	<u>Zalecenia:</u> Ewerolimus (Afinitor®) jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna do stosowania przez NHS Walii w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami wysoko lub średnio różnicowanego nowotworu trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. <u>Uzasadnienie:</u> brak
SMC (Szkocja), 2012	Everolimus, 5mg, 10mg tablets (Afinitor®) SMC No. (777/12)	<u>Zalecenia:</u> SMC zaleca Zarządowi NHS oraz miejscowym Komitetom ds. Leków i Terapii (ATDC) stosowanie przedmiotowego produktu leczniczego na obszarze Szkocji. <u>Uzasadnienie:</u> ewerolimus wykazał nadrzędność w stosunku do placebo pod względem wydłużenia czasu do progresji choroby wśród dorosłych z progresją zaawansowanej postaci pNET, którzy uprzednio stosowali najlepszą terapię podtrzymującą.
pCODR (Kanada), 2012	Finalna rekomendacja Komitetu Ekspertkiego pCODR -Ewerolimus (Afinitor) w pNET	<u>Zalecenia:</u> Komitet Ekspertki pCORD rekomenduje finansowanie ewerolimusu (Afinitor) pod warunkiem uzyskania wskaźnika kosztowej efektywności na akceptowalnym poziomie. <u>Uzasadnienie:</u> występuje satysfakcjonująca korzyść leczenia ewerolimusem wynikająca z obserwowanej różnicy w czasie wolnym od progresji między grupą ewerolimusu i placebo. Komitet uważa jednak, że przy wnioskowanej cenie lek nie osiąga zadowalającego wskaźnika koszt-efekt oraz ICER.
PBAC (Australia),	Finansowanie ewerolimusu, 5 mg i	<u>Zalecenia:</u> rekomenduje się odrzucenie wniosku (brak refundacji Afinitoru ze środków publicznych)

2011	10 mg, Afinitor®	Uzasadnienie: PBAC odrzucił wniosek ze względu na niewłaściwy dobór komparatora (sunitynib) oraz wynikający z tego błędny wynik analizy minimalizacji kosztów. Zwrócono również uwagę na nieakceptowalnie wysoki poziom wskaźnika ICER dla porównania ewerolimus vs BSC.
------	------------------	--

Odnaleziono 5 rekomendacji refundacyjnych, z których 3 opublikowano w ramach europejskich systemów ochrony zdrowia, natomiast pozostałe 2 to dokumenty pochodzące z Australii oraz Kanady. Rekomendacje europejskie są zgodne ze sobą i zalecają finansowanie ewerolimusu w leczeniu pNET ze środków publicznych, powołując się na jego efektywność kliniczną. Kanadyjska organizacja również rekomenduje refundację ewerolimusu, określa jednak warunek osiągnięcia akceptowalnego poziomu wskaźnika kosztowej efektywności poprzez obniżenie ceny podanej we wniosku refundacyjnym. Jedynie PBAC (Australia) negatywnie odnosi się do refundacji ewerolimusu, argumentując opinię mało wiarygodnymi danymi pochodzącymi z analizy ekonomicznej (wg PBAC przyjęcie sunitynibu jako komparatora jest niewłaściwe, a ICER dla porównania z BSC jest za wysoki).

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 51. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące ewerolimusu we wskazaniu: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki – podsumowanie [opracowanie własne].


	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	ENETS, 2012	+			II linia leczenia lub w określonych przypadkach I linia
	Kraje skandynawskie	NG, 2010	+			II lub III linia leczenia
	Francja	TNCD, 2011	+			II linia leczenia
	Wielka Brytania	UKINETS, 2011	+			-
	USA	NCCN, 2013	+			
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2012	+			-
	Szkocja	AWMSG, 2012	+			-
	Szkocja	SMC, 2012	+			-
	Australia	PBAC, 2011			-	-
	Kanada	pCODR, 2012		+		refundacja pod warunkiem obniżenia ceny, by uzyskać akceptowalny poziom kosztowej efektywności.

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 53. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ewerolimusu we wskazaniu: leczenie wysoko lub średnio zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
prof. dr hab. Maciej Krzakowski	<p>Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki o wysokim i średnim zróżnicowaniu jest uzasadnione, ponieważ badanie III fazy (Yao I wsp.) - w porównaniu z placebo - wykazało:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica - 6,4 miesiąca; mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby - 11 i 4,6 miesiąca; współczynnik ryzyka -0,35, czyli zmniejszenie ryzyka o 65%); Wymienione wyniki zostały potwierdzone w niezależnej ocenie centralnej (mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby - 11,4 i 15,4 miesiąca; współczynnik ryzyka - 0,34). • Znamienne zwiększenie odsetka 18-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby lub zgonu (różnica - 25%; wskaźniki - 34% i 9%). <p>Leczenie z udziałem ewerolimusu było związane z występowaniem niepożądanych działań o niewielkim nasileniu (głównie - stopień 1. lub 2.). Jedynymi działaniami niepożądanymi, które znamienne częściej występowały u chorych podczas stosowania ewerolimusu były: niedokrwistość (6% wobec 0%) i hiperglikemia (5% wobec 2%). Niepożądane działania nie miały zasadniczego wpływu na możliwość prowadzenia leczenia (mediana - 38 tygodni).</p>	<p>Nie dotyczy — finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki o wysokim i średnim zróżnicowaniu jest uzasadnione.</p>	<p>Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki jest uzasadnione w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Histologicznego zróżnicowania w stopniu dobrym lub pośrednim (G1 lub G2); • Miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości leczenia chirurgicznego; • Stanu sprawności dobrego lub pośredniego (0-2); • Możliwości prowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie; • Prawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby, nerek i szpiku.
	<p>Podstawowym argumentem za leczeniem ewerolimusem jest jego skuteczność dowiedziona w badaniach klinicznych. Ewerolimus, jako inhibitor szlaku mTOR, hamuje cykl komórkowy i proliferację komórek, a działanie to zostało wykorzystane w leczeniu chorych z zaawansowanym guzem neuroendokrynnym trzustki. W maju 2011 Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków a we wrześniu 2011 Komisja Europejska zaaprobowала stosowanie ewerolimusu w leczeniu nieresekcyjnych lub przerzutowych guzów neuroendokrynnych trzustki. Podstawą rejestracji stało się badanie kliniczne III fazy RADIANT-3, w którym wzięło udział 410 chorych z nieoperacyjnymi lub z przerzutowymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki o wysokim lub średnim zróżnicowaniu. W powyższej grupie lek otrzymywało 207 chorych, a 203 pozostawało w grupie otrzymującej placebo.</p> <p>I. Ewerolimus ponad dwukrotnie wydłużył czas do progresji: w grupie leczonej ewerolimusem czas do progresji wynosił 11 miesięcy, a w grupie otrzymującej placebo 4,6 miesiąca.</p> <p>II. Szacowane ryzyko zgonu obniżyło się o 65% w grupie otrzymującej ewerolimus.</p> <p>Lek był dobrze tolerowany a objawy uboczne podczas stosowania leku były na akceptowalnym poziomie.</p>	<p>Nie ma przyczyn, dla których nie należy finansować leczenia ewerolimusem w.w. grupie chorych.</p>	<p>W mojej opinii terapia ewerolimusem w proponowanej grupie pacjentów jest całkowicie uzasadniona. Udowodnione w badaniu klinicznym przedłużenie czasu do progresji jest pełnym i wystarczającym argumentem do podjęcia powyższego programu lekowego.</p>

¹⁴ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na lipiec 2013 r.

Wszyscy eksperci, do których Agencja wystąpiła z prośbą o opinię, uznali za zasadne finansowanie ze środków publicznych ewerolimusu we wnioskowanym wskazaniu. Jako argumenty przemawiające za finansowaniem, eksperci uznali wydłużenie czasu do progresji choroby w porównaniu do placebo oraz zmniejszenie ryzyka zgonu.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

Nie otrzymano opinii od organizacji reprezentujących pacjentów.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 12.06.2013 r., znak MZ-PLA-460-15020-593/ISU/13, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor 5 mg oraz Afinitor 10 mg (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

W związku z przedłożeniem analiz HTA, które nie spełniały wymagań zawartych w Rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, pismem z dnia 28.06.2013 r. znak AOTM-OT-4351-12(5)/SZ/2013, Agencja poinformowała Ministra Zdrowia o niespełnieniu wymagań minimalnych przez wnioskodawcę. Pismem z dnia 03-07-2013 r., znak MZ-PLR-460-18415-5/BR/13, MZ-PLR-460-18416-6/BR/13, Minister wezwał wnioskodawcę do stosownych uzupełnień. Pismem z dnia 16.07.2013 r., znak MZ-PLR-460-18416-7/BR/13, MZ-PLR-460-18415-6/BR/13 Minister przekazał do Agencji uzyskane od wnioskodawcy uzupełnione analizy, które zostały ostatecznie zweryfikowane przez analityków Agencji. Obecnie w przedmiotowym wskazaniu lek Afinitor finansowany jest w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne (NET) rozwijają się z rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego. NET trzustki (pNET) stanowią zaledwie 4% wszystkich NET, około połowa z nich to guzy nieczynne czyli niewydzielające hormonów. Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Leczenie można podzielić na operacyjne oraz farmakologiczne, w którym można wyróżnić terapię celowaną (analogi somatostatyny) oraz chemioterapię wielolekową, gdy zostaną wyczerpane inne sposoby leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej: stopień G2 wg WHO: streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna,

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory w analizie klinicznej wnioskodawca zaproponował Sutent (sunitynib) oraz naturalny przebieg choroby (brak leczenia przyczynowego, czyli zastosowanie placebo).

Skuteczność kliniczna

W ocenie skuteczności klinicznej, w ww. badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę **na korzyść EVE+BSC vs PLC+BSC** odnośnie: **wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: stabilizacji choroby i zmniejszenia wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zwiększenia wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.**

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami w odniesieniu do punktów końcowych, takich jak.: przeżycie całkowite, obiektywna odpowiedź na leczenie, częściowa odpowiedź na leczenie, brak zmiany wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.

W związku z niemożliwością przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem a sunitynibem poprzez wspólny komparator – placebo (heterogeniczność badań) w AEK wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania A1681111 porównującego sunitynib w skojarzeniu z BSC do placebo z BSC, w celu prostego zestawienia wyników efektywności klinicznej. W ocenie skuteczności klinicznej w ww. badaniu wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC** odnośnie: **wydłużenia: przeżycia wolnego od progresji choroby i przeżycia całkowitego, zwiększenia prawdopodobieństwa wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie, częściowej odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu (w tym spowodowanego progresją choroby) i progresji choroby.**

Nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy analizowanymi schematami w odniesieniu do punktów końcowych: zgon bez progresji choroby, całkowita odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby oraz przeżycie całkowite w 2 latach po zakończeniu badania.

Skuteczność praktyczna

Nie dotyczy.

Bezpieczeństwo stosowania

W ocenie bezpieczeństwa w badaniu RADIANT-3 pomiędzy **EVE+BSC vs PLC+BSC** wykazano **istotnie statystycznie większe ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem** w 17-miesięcznym okresie obserwacji oraz nie osiągnięto znamienności statystycznej w nieokreślonym czasie obserwacji. W grupie **EVE+BSC vs PLC+BSC** **istotnie statystycznie częściej** obserwowano **ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem** zarówno w 17 miesięcznym, jak i nieokreślonym okresie obserwacji oraz **zdarzenia niepożądane nieokreślonego stopnia nasilenia** w nieokreślonym czasie obserwacji. Pomędzy grupami nie zanotowano różnic znamienych statystycznie w stosunku do zgonów (z powodu: zdarzeń niepożądanych czy zastosowanego leczenia).

Stosowanie **EVE+BSC vs PLC+BSC** związane było z **istotnie statystycznie częściej występującą koniecznością zmiany schematu leczenia** (ogółem oraz ≥ 2 krotnie), **przerwania leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeniami niepożadanymi w każdym stopniu nasilenia**, takimi jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, obrzęk, zmniejszenie apetytu, ból głowy, ból głowy/migrena, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), hiperglikemia, trombocytopenia, leukopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, zmęczenie/złe samopoczucie, zaburzenia płucne, zapalenie języka, hiperlipidemia, cukrzyca, zapalenie dziąseł, **w 3 lub 4 stopniu nasilenia**: takimi jak: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), nudności (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), anemia, zapalenie płuc, hiperglikemia (w 17-miesięcznym okresie obserwacji¹⁵), trombocytopenia, hipofosfatemia, zaburzenia płucne, cukrzyca oraz dodatkowo **w nieokreślonym stopniu nasilenia**, takimi jak: wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenie smaku, anemia, krwawienie z nosa, zapalenie płuc, utrata masy ciała, wymioty, hiperglikemia, trombocytopenia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry, neutropenia, hipercholesterolemia, hipofosfatemia.

Pomędzy grupami nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w stosunku do zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia, takich jak.: nudności, wymioty (w nieokreślonym okresie czasu), świąd, astenia, ból brzucha, zapalenie warg, nadciśnienie; w 3 lub 4 stopniu nasilenia, takich jak.: wysypka, biegunka (w nieokreślonym okresie obserwacji), zmęczenie, infekcje, nudności (w nieokreślonym okresie obserwacji), obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy (w 17-miesięcznym okresie obserwacji), utrata masy ciała (w nieokreślonym okresie obserwacji), wymioty (w nieokreślonym okresie obserwacji), hiperglikemia (w 17- i 20,1-miesięcznym okresie obserwacji), leukopenia, astenia, choroby paznokci, gorączka (w nieokreślonym okresie obserwacji), neutropenia, zmęczenia/złe samopoczucie, ból brzucha, nadciśnienie oraz w nieokreślonym stopniu nasilenia: nudności, astenia.

W badaniach włączonych do dodatkowej analizy bezpieczeństwa po zastosowaniu ewerolimusu (także jako terapii skojarzonej z okreotydem LAR) obserwowano najczęściej następujące zdarzenia niepożądane: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, infekcje, biegunka, nudności, anemia, trombocytopenia, neutropenia, zdarzenia ze strony układu oddechowego, utrata masy ciała, zmęczenie, osłabienie, duszności, wysypka, hiperglikemia (zarówno ogółem, jak i w ciężkich stopniach nasilenia), zaburzenia smaku, zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, obrzęk, wymioty, świąd, astenia, kaszel, ból głowy, aftowe zapalenie jamy ustnej, suchość skóry (ogółem) oraz hipokaliemia, hipofosfatemia, zmęczenie/złe samopoczucie, zapalenie płuc, tachykardia (w ciężkich stopniach nasilenia).

W związku z niemożliwością przeprowadzenia porównania pośredniego pomiędzy ewerolimusem a sunitynibem poprzez wspólny komparator – placebo (heterogeniczność badań) w AEK wnioskodawcy przedstawiono wyniki z badania A1681111 porównującego sunitynib w skojarzeniu z BSC do placebo z BSC, w celu prostego zestawienia wyników efektywności klinicznej. W ocenie bezpieczeństwa w A1681111 pomiędzy **SUN+BSC vs PLC+BSC** wykazano **istotnie statystycznie większe ryzyko przerwania leczenia, redukcji dawki leku (≥ 1 -krotnej) oraz wystąpienia zdarzeń niepożądanych w każdym stopniu nasilenia**, takich jak: biegunka, nudności, zmiana koloru włosów, neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, zapalenie jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienie z nosa,

¹⁵ Na podstawie danych z doniesienia konferencyjnego Snyder 2011; pozostałe źródła nie stwierdzają różnic istotnych statystycznie

wysypka, trombocytopenia oraz **w 3 lub 4 stopniu nasilenia**, takich jak: neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa, ból pleców.

Pomiędzy ocenianymi grupami nie stwierdzono znamiennych statystycznie różnic w stosunku do: rezygnacji z badania w związku ze zdarzeniami niepożądanymi oraz wystąpienia następujących zdarzeń niepożądanych: w każdym stopniu nasilenia, tj.: bólu pleców; w 3-4 stopniu nasilenia tj.: biegunki, nudności, zmiany koloru włosów, zapalenia jamy ustnej, krwawienia z nosa, bezsenności, a także w każdym oraz w 3-4 stopniu nasilenia tj.: astenii, wymiotów, zmęczenia, bólu brzuszego, jadłowstrętu, bólu głowy, zapalenia błon śluzowych, utraty masy ciała, zaparcia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Agencja nie zgłasza uwag o proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nazwa programu lekowego brzmi „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”, natomiast wskazanie złożone we wniosku jak również kryteria włączenia o programu odnoszą się do pacjentów z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku przeszukania baz danych (Embase, PubMed) oraz stron państwowych agencji oceny technologii medycznych i stron towarzystw naukowych odnaleziono 9 dokumentów zawierających informacje dotyczące stosowania ewerolimusu w praktyce klinicznej. 5 z nich (wytyczne europejskie, skandynawskie, francuskie, brytyjskie oraz amerykańskie) rekomenduje stosowanie ewerolimusu w leczeniu pNET, z czego w większości zaleca się podanie leku po co najmniej jednym wcześniejszym nieprzynoszącym efektów schemacie leczenia. ENETS sugeruje, że w ściśle określonych, wyselekcjonowanych przypadkach można wziąć pod uwagę podanie ewerolimusu w pierwszej linii leczenia, jednak należy zachować ostrożność we

wczesnym wdrażaniu terapii ze względu na brak rzetelnych danych dotyczących bezpieczeństwa leku w długim okresie jego stosowania. 4 dokumenty określające schematy postępowania w terapii pNET nie zawierają rekomendacji dotyczącej zastosowania ewerolimusu, lecz wymieniają go jako potencjalnie skuteczna metoda terapii w przedmiotowym wskazaniu (dwie rekomendacje polskie, europejska i amerykańska). Zaznaczają, że potrzebne są dalsze dowody potwierdzające skuteczność i bezpieczeństwo leku. Odnaleziono również 5 rekomendacji refundacyjnych, z których trzy opublikowano w ramach europejskich systemów ochrony zdrowia, natomiast pozostałe dwie to dokumenty pochodzące z Australii oraz Kanady. Rekomendacje europejskie zgodnie zalecają finansowanie ewerolimusu w leczeniu pNET ze środków publicznych, powołując się na jego satysfakcjonującą efektywność kliniczną. Kanadyjska organizacja również sugeruje refundację ewerolimusu, określa jednak warunek osiągnięcia akceptowalnego poziomu wskaźnika kosztowej efektywności poprzez obniżenie ceny podanej we wniosku refundacyjnym. Jedynie PBAC (Australia) negatywnie odnosi się do refundacji ewerolimusu, argumentując opinię mało wiarygodnymi danymi pochodzącymi z analizy ekonomicznej (wg PBAC przyjęcie sunitynibu jako komparator jest niewłaściwe, porównanie z BSC w najdokładniejszy sposób jest w stanie określić ICER dla ewerolimusu).

Uwagi dodatkowe

Brak odatkowych uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

- AOTM** Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych <http://www.aotm.gov.pl/>
Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewrolimus)” (rozumianego jako wchodzącego w skład programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej) http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-68-2011-Afinitor/R_54_2011_Afinitor.pdf
- AOTM 54/2011**
- AOTM 89/2011** Rekomendacja nr 89/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewrolimus (Certican®)”, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-105-2011-Certican/RP_89_2011_Certican.pdf
- AWMSG 2012** All Wales Medicine Consortium, Final Appraisal Recommendation, Everolimus – Afinitor®, Advice No 2112, July 2012
- Chan 2010** Chan JS et al., Phase I study of pasireotide (SOM230) in combination with everolimus (RAD001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET). ASCO GI Symposium 2010; Abstract 238
- Chan 2011** Chan JS, Ryan DP, Fuchs C i wsp. Updated results of a phase I study of pasireotide (SOM230) in combination with everolimus (RAD001) in patients (pts) with advanced neuroendocrine tumors (NET). J Clin Oncol. 2011; 29(suppl; abstract 4120).
- ChPL_Afinitor** Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewrolimus)
- CMKP 2011** Meder J, Aktualne zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w onkologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Warszawa 2011
- CRAD001C2239** An open label, stratified, single-arm phase II study of RAD001 in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET) after failure of cytotoxic chemotherapy. Clinical Trial Results Database, Novartis. <http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4563>; grudzień 2012.
- CRAD001C2324** A randomized double-blind phase III study of everolimus 10 mg/d plus best supportive care (BSC) versus placebo plus best supportive care in the treatment of patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor (NET). Clinical Trial Results Database, Novartis. <http://www.novctrd.com/ctrWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4703>; grudzień 2012.
- de Vries 2011 (a)** de Vries E, Anthony LB, Siders L i wsp. Effect of everolimus treatment on Chromogranin A, Neuron-Specific Enolase, Gastrin and Glucagon Levels in patients with advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Phase III RADIANT-3 Study Results. J Clin Oncol. 2011; 29(suppl; abstract 10624).
- de Vries 2011 (b)** de Vries E et al., Effect of Everolimus Treatment on Chromogranin A, Neuron-Specific Enolase, Gastrin, and Glucagon Levels in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Phase III RADIANT-3 Study Results. Presented at the 2011 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3–7, 2011; Chicago, Illinois.
- ENETS 2012a** Jensen RT et al., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, Neuroendocrinology 2012;95:98–119
- ENETS 2012b** Pavel M et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. Neuroendocrinology 2012;95:157–176
<http://www.enets.org/d.f.190.pdf> (data dostępu 06.06.2013 r.)
- ESMO 2012** Oberg, K. et al., Perren4 on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology, 2012 23: vii124 - vii130.;
- Faivre 2010** Faivre S et al., Novel anticancer agents in clinical trials for well-differentiated neuroendocrine tumors. Endocrinol Metab Clin North Am. 2010; 39(4):811-26.
- FDA Sunitynib 2011** Oncology Drugs Advisory Committee FDA: Sunitinib; Federal Drugs Agency (FDA) Presentation, 12 April 2011.
- FDA Sutent 2011** US FDA drugs and biologics Advisory Committee Meetings: Today's Headline: Favorable Vote for Pfizer's Sutent with Call for Additional Data; Thomson Reuters, 2011.
- Ferrer-Garcia 2011** Ferrer-García JC et al., Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. Endocr Pract. 2011; 17(2):e17-20.
- Fiebrich 2011** Fiebrich HB et al., Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. Oncologist 2011; 16(6):783-7.
- HAS 2012** Haute Autorité de santé, Transparency Committee Opinion: Afinitor 5 mg, Afinitor 10 mg, 28 March 2012
- Hobday 2011** Hobday T et al., Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Multivariate analysis of progression-free survival from the RADIANT-3 trial. J Clin Oncol 29: 2011 (suppl; abstr e21091)
- Hörsch 2011** Hörsch Det al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3): updated safety results. Endocrine Abstracts (2011) 26 P79.
- Hubalewska 2011** Hubalewska-Dydejczyk A et al., Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 2, 49–57

Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Ito 2011	Ito T et al., Everolimus versus placebo in Japanese patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Japanese subgroup analysis of RADIANT-3. J Clin Oncol. 2011; 29(suppl 4; abstract 289).
Ito 2012	Ito T et al., Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. Jpn J Clin Oncol. 2012 Oct; 42(10):903-11.
Jarząb 2009	Jarząb B et al., Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych, Medycyna Praktyczna Onkologia 2009/05
Kulke 2009	Kulke MH et al., Glycemic Control in Patients with Insulinoma Treated with Everolimus. N Engl J Med. 2009; 360(2):195-197.
Kulke 2010	Kulke M et al., Phase I/II study of everolimus (RAD001) in combination with temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 223.
Lebwochl 2011	Lebwochl D et al., Research and innovation in the development of everolimus for oncology. Expert Opin Drug Discovery 2011; 6(3):323-338.
Lombard-Bohas 2011	Lombard-Bohas et al., Updated survival and safety data from RADIANT-3: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors. European Multidisciplinary Cancer Congress, 23–27 September 2011, Stockholm, Sweden.
McGrath	McGrath LF. Afinitor (everolimus). Novartis Oncology
Mpanaka 2011	Mpanaka let al., Treatment of patients with metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic tumors with RAD001(EVEROLIMUS). Endocrine Abstracts (2011) 26 P81.
NANETS 2010	Kulke MH et al., NANETS Treatment Guidelines. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. Pancreas 2010; 39: 735-752
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 2.2013.
NCT00113360	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00113360?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=16 , grudzień 2012.
NCT00363051	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00363051?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=4 ; grudzień 2012.
NCT00428597	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?term=nct00428597&rank=1 ; grudzień 2012.
NCT00510068	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00510068?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=8 ; grudzień 2012.
NCT00804336	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00804336?term=PNET+AND+EVEROLIMUS+AND+PANCREATIC+NEUROENDOCRINE+TUMOR&rank=7 , grudzień 2012.
NG 2010	Janson ET et al., Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Acta Oncol. 2010 Aug;49(6):740-56.
Niccoli 2010	Niccoli P., et al., Updated safety and efficacy results of the phase III trial of sunitin b (SU) versus placebo (PBO) for treatment of pancreatic neuroendocrine tumors (NET). J Clin Oncol 2010; 28(15 Suppl):4000.
Öberg 2012	Öberg KE. The Management of Neuroendocrine Tumours: Current and Future Medical Therapy Options. Clin Oncol. 2012; 24(4):282-293.
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2013 r.; http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_p24062013.pdf
Obwieszczenie Prezesa URPL	Obwieszczenie Prezesa Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013. poz.15)
Ong 2010	Ong GS et al., Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol. 2010; 162(5):1001-8.
PBAC 2012	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, Public Summary Document, Everolimus, tablets, 5 mg and 10 mg, Afinitor®, November 2012
pCODR 2012	Pan-Canadian Oncology Drug Review, Final Recommendation for Everolimus (Afinitor) for pNETs, August 16 2012
Pommier 2011	Pommier RF et al., Impact of prior chemotherapy on progression-free survival in patients (pts) with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Results from the RADIANT-3 trial. J Clin Oncol. 2011; 29(Suppl.): abstract 4103.
PSGN 2008	Kos-Kudła B, et al., Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych), Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 41-56
PUO 2011	Krzakowski M et al., Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r., Tom 1, rozdz. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego, Herman K et al. Polska Unia Onkologii, Via Medica, Gdańsk 2011, str. 374-386
Raymond 2009	Raymond E et al., Phase III, randomized, double-blind trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, well-differentiated pancreatic islet cell tumours. Ann Oncol. 2009; Suppl.7:11; abstract 0013.
Raymond 2010	Raymond E et al., Updated results of the phase III trial of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for treatment of advanced pancreatic neuroendocrine tumors (NET). 2010 Gastrointestinal Cancers Symposium, Abstract No:127
Raymond 2011	Raymond E et al., Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011; 364(6):501-513
RK 105/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”, http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-105-2011-Certican/105_2011_Stanowisko_RK_AOTM_Certican_Immuno.pdf

RK 68/2011	Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®)” http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2011/R-68-2011-Afinitor/Stanowisko_RK_AOTM_68_2011_Afinitor.pdf
Shah 2011	Shah MH et al., Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial (RADIANT-3). J Clin Oncol. 2011; 29(suppl 4; abstract 158).
Shah 2011 (b)	Shah MH et al., Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Impact of somatostatin analog use on progression-free survival in the RADIANT-3 trial. J Clin Oncol. 2011; 29(Suppl.): abstract 4010.
Signorovitch 2011	Signorovitch J, Analysis Group Inc prepared for Novartis. Everolimus versus sunityn b for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: A matched Indirect Comparison of RADIANT-3 and A6181111; May 2011
Signorovitch 2012	Signorovitch J, Swallow E, Kantor E i wsp. Overall survival with everolimus, sunitinib, and placebo for advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. J Clin Oncol. 2012; 30 (suppl.4; abstract 237)
SMC 2012	Scottish Medicine Consortium, Everolimus, 5mg, 10mg tablets (Afinitor®) SMC No. (777/12), 6 April 2012
Snyder 2011	Snyder K, Ison G. Everolimus; Federal Drug Agency (FDA) Presentation, 12 April 2011.
Strimpakos 2011	Strimpakos AS et al., Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Role of Novel Agents. Highlights from the 2011 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, CA, USA. January 20-22, 2011. J Pancreas 2011; 12(2):117-9.
Strona KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów, Raporty na podstawie Centrum Onkologii http://epid.coi.waw.pl/krn/
Strosberg 2011 (a)	Strosberg JR, et al., Everolimus in Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (pNET): Updated Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Phase III Trial (RADIANT-3). J Clin Oncol. 2011; 29(15 suppl. 1; abstract 4009).
Strosberg 2011 (b)	Strosberg JR et al. Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3). Presented at the 2011 Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); June 3–7, 2011; Chicago, Illinois.
Szczeklik 2012	Gajewski P et al., Interna Szczeklika, Podręcznik chorób wewnętrznych, rozdz. Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego, Medycyna Praktyczna, Kraków 2012, str. 1295-1307
TNCD 2011	Cadiot G., Tumeurs endocrines digestives, <i>Thésaurus National de cancérologie Digestive</i> 12/05/2011. http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf (dostęp 08.07.2013 r.)
UKINETS 2012	Ramage JK et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut. 2012; 61: 6-32 http://gut.bmj.com/content/61/1/6.full.pdf+html (dostęp 08.07.2013 r.)
Vinik 2012	Vinik A et al., Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr 4118)
Wachter 2010	Wachter K. Sunitinib doubles PFS of pancreatic neuroendocrine tumors. Oncology Report 2010; March-April(18).
Yao 2006	Yao JC, Phan AT, Jacobs C i wsp. Phase II study of RAD001 (everolimus) and depot octreotide (sandostatin LAR) in patients with advanced low grade neuroendocrine carcinoma (LGNET). 2006 Gastrointestinal Cancers Symposium, abstract 178.
Yao 2008	Yao JC et al., Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a phase II Study; J Clin Oncol. 2008; 26(26):4311-8.
Yao 2009 (a)	Yao JC, et al., A phase II trial of daily oral RAD001 (everolimus) in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (NET) after failure of cytotoxic chemotherapy. 2009 Gastrointestinal Cancers Symposium; Abstract No122.
Yao 2009 (b)	Yao J., Van Cutsem E., Lombard-Bohas C. i wsp. Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as BioMarkers for everolimus efficacy in patients with Advanced pancreatic neuroendocrine tumors after failure of chemotherapy. Annals of Oncology 2009 Vol 20, Suppl 7, (abstract O-0012).
Yao 2010	Yao JC et al., A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase III trial of everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) (RADIANT-3). Ann Oncol. 2010; 21(suppl.8):viii4; abstract LBA9.
Yao 2010 (b)	Yao JC et al., Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. J Clin Oncol. 2010; 28(1):69-76.
Yao 2011	Yao JC et al, RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med. 2011 Feb; 364(6):514-23
Yao 2011 (b)	Yao JC et al., Chromogranin A and Neuron-Specific Enolase as Prognostic Markers in Patients with Advanced pNET Treated with Everolimus. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96(12):3741-9.

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Przegląd systematyczny badań. Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w porównaniu do placebo oraz sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET), u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
- Zal. 2. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
- Zal. 3. ██████████ Analiza ekonomiczna. Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
- Zal. 4. ██████████ Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych w ramach programu lekowego stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013
- Zal. 5. ██████████ Analiza racjonalizacyjna. Finansowanie ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w ramach programu lekowego w warunkach polskich, Centrum HTA, Kraków, styczeń 2013.
- Zal. 6. Uzupełniania analiz spełniające wymagania rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)