



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

**Afinitor (ewerolimus)**  
**we wskazaniu:**  
**nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego**  
**(ICD-10: C18)**

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

Nr: OT.422.171.2020

Data ukończenia: 7 stycznia 2021 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Novartis Europharm Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Novartis Europharm Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

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

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

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

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>AE</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>BSC</b>	najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care)
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>CTH</b>	chemioterapia
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>ENETS</b>	European Neuroendocrine Tumor Society
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>EVE</b>	ewerolimus
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja do Spraw Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>GI</b>	żołądkowo-jelitowy (ang. gastrointestinal)
<b>HR</b>	hazard ratio
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych
<b>INF</b>	interferon
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>Me</b>	mediana
<b>mIBG</b>	3-jodobenzyloguanidyna
<b>MRI</b>	rezonans magnetyczny
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>NA</b>	niedostępne (ang. not available)
<b>NCCN</b>	National Comprehensive Cancer Network
<b>NE</b>	nie estymowano (ang. not estimated)
<b>NET</b>	guzy neuroendokrynne (ang. neuroendocrine tumours)
<b>NF-GI-NET</b>	non-functioning gastrointestinal neuroendocrine tumour
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>OCEBM</b>	Oxford Centre for Evidence-Based Medicine
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>Pan-NET</b>	pancreatic neuroendocrine tumour
<b>PFS</b>	przeżycie bez progresji (ang. progression-free survival)
<b>PLC</b>	placebo
<b>PNNT</b>	Polish Network of Neuroendocrine Tumours
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PRRT</b>	terapia radionuklidami receptora peptydowego (ang. peptide receptor radionuclide therapy)
<b>PS</b>	stan sprawności (ang. performance status)

---

<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RECIST 1.0</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.0
<b>RFA</b>	ablacja przezskórna (ang. radiofrequency ablation)
<b>RPA</b>	rekomendacja Prezesa Agencji
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka
<b>RTH</b>	radioterapia
<b>SRP</b>	stanowisko Rady Przejrzystości
<b>SSA</b>	analogi somatostatyny (ang. somatostatin analogues)
<b>TE</b>	telotristat etylu
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>TK</b>	tomografia komputerowa
<b>TRAE</b>	zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (ang. treatment-related adverse events)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398)
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	5
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	10
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>11</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	11
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	11
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	11
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	13
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>21</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna .....</b>	<b>22</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>25</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>27</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>28</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	28

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.12.2020 r., znak PLD.4530.3849.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 12.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Podany w zleceniu kod ICD-10: C18 oznacza nowotwór złośliwy jelita grubego, z czego lekarz prowadzący wskazał dokładną lokalizację nowotworu, tj. zastawkę krętniczno-kątniczą. Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje na temat populacji docelowej: pacjent w wieku 74 lat, w 2012 r. zdiagnozowany zespół rakowiaka leczony analogami somatostatyny, w 2013 r. i 2015 r. leczenie izotopowe do uzyskania stabilizacji choroby, w 2020 r. masywny rozsiew choroby nowotworowej do wątroby, otrzewnej, węzłów chłonnych i płuc.

## Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekreja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka.

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, ang. *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokrynnego jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32–1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (ang. *midgut*). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23–38% wszystkich nowotworów endokrynnego układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynnego wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynnego jelita cienkiego są często wielogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawioną w raporcie nr OT.422.49.2020 dotyczącym podobnego wskazania, skutkiem następstw omawianej choroby może być: przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia.

## Efektywność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT – RADIANT-4, w którym uczestniczyli pacjenci z guzami neuroendokrynnymi leczeni ewerolimusem bądź placebo.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RADIANT-4 było przeżycie wolne od progresji (PFS): w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ogółem wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji, zarówno w ocenie centralnej (HR=0,48; 95% CI: 0,35; 0,67; p<0,00001), jak i ocenie badacza (HR=0,39; 95% CI: 0,28; 0,54; p<0,00001). Wykazano również istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej ewerolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo u chorych na NET GI (HR=0,56; 95% CI: 0,37; 0,84) oraz w podgrupie stosującej wcześniej terapię analogami somatostatyny (HR=0,54; 95% CI: 0,32; 0,89).

Dla przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany w żadnej z analizowanych grup. Wykazano redukcję ryzyka zgonu o 36% w grupie ewerolimusu względem placebo (HR=0,64, 95%CI 0,40; 1,05, p=0,037).

W badaniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (ang. *complete response*, CR). Odpowiedź częściową (ang. *partial response*, PR) osiągnęło 4 (2%) pacjentów w grupie EVE oraz 1 (1%) pacjent w grupie PLC, natomiast stabilizację choroby (ang. *stable disease*, SD) osiągnięto u 165 (81%) pacjentów w grupie EVE w porównaniu z 62 (64%) pacjentami w grupie PLC.

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

Spadek jakości życia, wyrażony jako spadek o co najmniej 7 pkt wg FACT-G odnotowano u 79 (39%) pacjentów w grupie EVE i u 39 (40%) pacjentów w grupie PLC. Czas do ostatecznego pogorszenia się stanu pacjenta nie różnił się istotnie między grupami – estymowana mediana czasu do pogorszenia wyniosła 11,27 mies. (95%CI: 9,27; 19,35) w grupie EVE i 9,23 mies. (95%CI: 5,52; nie osiągnięto) w grupie PLC (skorygowany HR=0,81; 95%CI: 0,55; 1,21, p=0,31).

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

Liczba zgonów w czasie leczenia, tj. w czasie przyjmowania EVE lub PLC lub w ciągu 30 dni od zakończenia terapii, była zbliżona w obu grupach – w grupie EVE zmarło 7 (3,5%) pacjentów, natomiast w grupie PLC zmarło 3 (3,1%) pacjentów. W związku z wystąpieniem AEs stopnia 3. i 4. związanych z badanym lekiem, leczenie przerwano u 24 (12%) pacjentów w grupie EVE (w tym u 15 pacjentów z GI NET) i u 3 (3%) pacjentów w grupie PLC (w tym u 1 pacjenta z GI NET). Większość odnotowanych w badaniu AEs występowało w stopniu 1. i 2. Do najczęściej występujących TRAEs (odnotowanych u co najmniej 10% pacjentów) w grupie EVE należą: zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie, infekcje, wysypka i obrzęk obwodowy – występowały najczęściej we wszystkich podgrupach, niezależnie od umiejscowienia guza, czy rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

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

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

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania dla produktu leczniczego Afinitor została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Na podstawie przedstawionych danych dotyczących jakości, bezpieczeństwa i skuteczności CHMP (ang. *Committee for Medicinal Products for Human Use*) uważa, że relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania jest pozytywna.

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

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

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: [REDAKTOWANE] zł brutto – koszt ten jest [REDAKTOWANE] i jest [REDAKTOWANE] koszt ocenianego produktu leczniczego oszacowany na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Nie odnaleziono innych danych, umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej. Należy zatem przyjąć, że choroba może dotyczyć pojedynczych pacjentów w ciągu roku. Koszty ocenianej technologii lekowej,

wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 12.12.2020 r., znak PLD.4530.3849.2020.1.AK (data wpływu do Agencji 12.12.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg, we wskazaniu: nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Podany w zleceniu kod ICD-10: C18 oznacza nowotwór złośliwy jelita grubego, z czego lekarz prowadzący wskazał dokładną lokalizację nowotworu, tj. zastawkę krętniczo-kątniczą. Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia przedstawiono dodatkowe informacje na temat populacji docelowej: w 2012 r. zdiagnozowany zespół rakowiaka leczony analogami somatostatyny, w 2013 r. i 2015 r. leczenie izotopowe do uzyskania stabilizacji choroby, w 2020 r. masywny rozsiew choroby nowotworowej do wątroby, otrzewnej, węzłów chłonnych i płuc.

Produkt leczniczy Afinitor był przedmiotem oceny Agencji w 2018 r. w podobnym wskazaniu, tj. nowotwór neuroendokrynnny jelita krętego (ICD-10: C17.2) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne finansowanie wnioskowanej terapii w ramach RDTL. W 2020 r. oceniano także produkt leczniczy Everolimus Stada (lek zawierający tę samą substancję czynną – ewerolimus) we wskazaniu: rak neuroendokrynnny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki w ramach RDTL. Rada Przejrzystości uznała za zasadne finansowanie tej terapii, natomiast Opinia Prezesa Agencji była negatywna.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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

[Źródło: Raport OT.422.49.2020]

#### Epidemiologia

Guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP, ang. *gastroenteropancreatic tumors*) stanowią 70% wszystkich guzów NET oraz 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego. Jelito cienkie, a w szczególności jelito kręte, należą do najczęstszych miejsc występowania NEN w organizmie człowieka. Nowotwory neuroendokrynnne jelita cienkiego występują z równą częstością u obu płci, w każdym przedziale wiekowym, ze szczytem w 6. i 7. dekadzie życia. Według danych szacunkowych częstość ich występowania wynosi 0,32 – 1,12 na 100 000 populacji rocznie, w tym złośliwych około 0,29 na 100 000, dotyczą one poza jelitem cienkim także wyrostka robaczkowego i wstępnicy (ang. *midgut*). Guzy wywodzące się z dalszej części jelita czczego i jelita krętego stanowią 23-38% wszystkich nowotworów endokrynnnych układu pokarmowego i są częstsze niż nowotwory endokrynnne wyrostka robaczkowego. Aktywne hormonalnie nowotwory neuroendokrynnne jelita cienkiego są często wieloogniskowe i w 15% skojarzone z innymi nowotworami, takimi jak gruczolakorak układu pokarmowego czy rak piersi.

[Źródło: Raport OT.422.49.2020]

#### Rokowanie

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

przerzutów odległych. Według innych danych europejskich 5-letnie przeżycie chorych z NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego dotyczy 59–74% przypadków. Wyniki analiz wieloczynnikowych sugerują, że przerzuty nowotworu do węzłów chłonnych, zajęcie wątroby oraz przerzuty odległe poza jamę brzuszną są niezależnie związane z przeżyciem chorych. Ponadto rokowanie może ulec polepszeniu w przypadku usunięcia guza pierwotnego.

[Źródło: Raport OT.422.49.2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniossek

W toku prac nad niniejszym raportem nie występowało z prośbą o opinię do ekspertów klinicznych. W raporcie Agencji z 2020 r. dotyczącym zbliżonego wskazania (rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki) przedstawiono opinię dr n. med. Agnieszki Walczyk – Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii, zgodnie z którą skutkami następstw choroby są przedwczesny zgon, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/przewlekła choroba, obniżenie jakości życia. Ekspertka wskazała również, że *chory nieleczonej z progresją guza neuroendokrynnego z przerzutami odległymi jest zagrożony przedwczesnym zgonem. Uogólniona choroba z przerzutami do wątroby skutkuje często przewlekłą biegunką uniemożliwiając pracę i stanowi cierpienie dla chorego oraz obniża jego jakość życia. Natomiast nawet w zaawansowanym guzie neuroendokrynnym, w chorobie z przerzutami odległymi, chorzy dość długo są zdolni do samodzielnej egzystencji i przemieszczania się.*

Źródło: Raport nr OT.422.49.2020 (103/2020 w BIP Agencji)

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Afinitor]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Afinitor (ewerolimus), tabletki 10 mg
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Nowotwór neuroendokryny przewodu pokarmowego (ICD-10: C18)
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p><u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</u> Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokryne trzustki</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego lub płuc</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanych (stopień G1 lub G2), hormonalnie nieczynnych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego lub płuc u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p><u>Rak nerkowokomórkowy</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).</p>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	1 tabletki raz dziennie
<b>Droga podania</b>	Doustna
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	3 miesiące

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących ewerolimusu w leczeniu neuroendokrynnego nowotworu przewodu pokarmowego zlokalizowanego w zastawce krętniczo-kątniczej wykonano przeszukanie w następującej bazie informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.12.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z nowotworem neuroendokrynnym przewodu pokarmowego zlokalizowanym w zastawce krętniczo-kątniczej	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Interwencja (I)	ewerolimus	niezgodna z tą wskazaną w kryteriach włączenia
Komparator (C)	nie ograniczono	-
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki, surogatowe punkty końcowe
Rodzaj badania (S)	przeglądy systematyczne z metaanalizą lub bez; randomizowane, kontrolowane badania kliniczne; badania nierandomizowane; badania jednoramienne; badania obserwacyjne, serie i opisy przypadków. W przypadku odnalezienia wielu dowodów do analizy kwalifikowano badania z najwyższego poziomu dowodów naukowych	-
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w pełnym tekście</li> <li>publikacje w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>publikacje w postaci abstraktu</li> <li>publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

Nie odnaleziono publikacji dotyczących tak sformułowanej populacji, dlatego zdecydowano o włączeniu badań zawierających szerszą populację.

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 1 badanie RCT – RADIANT-4, w którym uczestniczyli pacjenci z guzami neuroendokrynnymi leczeni ewerolimusem bądź placebo. Do badania nie kwalifikowali się pacjenci ze stwierdzonym w przeszłości zespołem rakowiaka (tj. populacja docelowa w niniejszym opracowaniu), aczkolwiek z powodu braku innych dostępnych dowodów naukowych postanowiono włączyć ww. badanie do przeglądu systematycznego. Nie odnaleziono badań dotyczących skuteczności praktycznej ewerolimusu.

**Tabela 3. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<b>RADIANT-4</b> (Yao 2015, Singh 2017, Buzzoni 2017, Pavel 2017) NCT01524783 <u>Źródło finansowania:</u>	- wieloośrodkowe (97 ośrodków w 25 krajach: Arabia Saudyjska; Austria, Belgia, Chiny, Czechy, Hiszpania, Holandia, Japonia, Kanada, Kolumbia, Korea, Liban, Niemcy, Polska, Południowa Afryka, Rosja, Słowacja, Stany Zjednoczone, Tajlandia, Tajwan, Turcja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy),	<u>Kryteria włączenia:</u> - dorośli pacjenci w wieku $\geq 18$ lat, - potwierdzony badaniami hist.-pat. zaawansowany (nieoperacyjny lub z przerzutami), hormonalnie nieczynny, zróżnicowany (grade 1 lub 2 zgodnie z klasyfikacją WHO 2010) NET płuc lub GI, - udokumentowana radiologiczne progresja choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy,	<u>Pierwszorzędowy:</u> - PFS – definiowany jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji guza zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0 lub zgonu z jakiegokolwiek przyczynny, w zależności od tego co nastąpi

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe																											
Novartis Pharmaceuticals Corporation	<p>- poczwórnienie zaślepienie: uczestnik, opiekun, badacz, oceniający wyniki (ujawnienie terapii było możliwe jedynie w przypadku wyższej konieczności),</p> <p>- badanie III fazy,</p> <p>- randomizowane (w stosunku 2:1, odpowiednio EVE, PLC),</p> <p>- randomizację stratyfikowano na podstawie uprzedniego leczenia SSA (definiowane jako kontynuacja terapii SSA przez <math>\geq 12</math> tygodni), pochodzenia guza (na podstawie poziomu prognostycznego:</p> <p><u>Grupa A</u> – lepsze rokowanie: wyrostek robaczkowy, jelito ślepe, jelito czcze, jelito kręte, dwunastnica, NET o nieznannej pierwotnej lokalizacji;</p> <p><u>Grupa B</u> – gorsze rokowanie: płuca, żołądek, okrężnica (poza jelitem ślepym), odbytnica), WHO PS (0 vs. 1),</p> <p>- okres obserwacji: do 18 miesięcy lub do progresji lub śmierci,</p> <p>- interwencja:</p> <p>EVE: 10 mg/dzień + BSC,</p> <p>PLC: placebo + BSC,</p> <p>- równoległe stosowanie SSA podczas badania było dozwolone jedynie w celu opanowania objawów rakowiaka (np. zaczerwienienie, biegunka), których nie udało się opanować za pomocą standardowej terapii</p>	<p>- choroba mierzalna zgodnie ze zmodyfikowanymi kryteriami RECIST 1.0,</p> <p>- WHO PS 0 lub 1,</p> <p>- poprawne funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby, nerek,</p> <p>- pacjenci uprzednio nieleczeni,</p> <p>- pacjenci, którzy przeszli terapię SSA, interferonem, jedną linię CTH i/lub PRRT mogli zostać włączeni, jeśli progresja została udokumentowana w trakcie lub po ostatnim leczeniu</p> <p>- leczenie przeciwnowotworowe musiało zostać przerwane co najmniej 4 tygodnie (6 miesięcy w przypadku PRRT) przed randomizacją</p> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <p>- niskie zróżnicowanie nowotworu,</p> <p>- NET trzustki lub pochodzenia innego niż GI lub płuco,</p> <p>- stwierdzony obecnie lub w przeszłości zespół rakowiaka,</p> <p>- więcej niż jedna linia CTH, uprzednia terapia celowana lub inh bitorami mTOR (sirolimus, temsirolimus, deforolimus lub EVE),</p> <p>- stwierdzona nietolerancja lub nadwrażliwość na EVE lub analogi rapamycyny (np. sirolimus, temsirolimus),</p> <p>- choroba lub upośledzenie czynności przewodu pokarmowego, które uniemożliwia lub może istotnie zaburzyć wchłanianie EVE przyjmowanego doustnie,</p> <p>- wątrobowa embolizacja dotętnicza w ciągu 6 miesięcy,</p> <p>- krioablacja lub RFA przerzutów do wątroby w ciągu 2 miesięcy od randomizacji,</p> <p>- przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi,</p> <p>- HIV seropozytywny,</p> <p>- ciąża lub karmienie piersią,</p> <p>- niekontrolowana cukrzyca,</p> <p>- ciężkie lub niekontrolowane schorzenia: niestabilna dławica piersiowa; objawowa, zastoinowa niewydolność serca; zawał mięśnia sercowego <math>\leq 6</math> miesięcy przed randomizacją; ciężka, niekontrolowana arytmia serca; aktywna lub niekontrolowana ciężka infekcja; choroby wątroby (marskość, dekompensacja, przewlekłe zapalenie)</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 302</p> <table border="1" data-bbox="699 1653 1141 2029"> <thead> <tr> <th></th> <th>EVE</th> <th>PLC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>liczba pacjentów</td> <td>205</td> <td>97</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Pochodzenie guza</td> </tr> <tr> <td>Gr. A</td> <td>105</td> <td>48</td> </tr> <tr> <td>Gr. B</td> <td>100</td> <td>49</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Uprzednie terapie</td> </tr> <tr> <td>zabieg</td> <td>121</td> <td>70</td> </tr> <tr> <td>CTH</td> <td>54</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>RTH (zaw. PRRT)</td> <td>44</td> <td>19</td> </tr> </tbody> </table>		EVE	PLC	liczba pacjentów	205	97	Pochodzenie guza			Gr. A	105	48	Gr. B	100	49	Uprzednie terapie			zabieg	121	70	CTH	54	23	RTH (zaw. PRRT)	44	19	<p>wcześniej; progresję ocenia się ze pomocą TK i/lub MRI, na podstawie centralnej oceny radiologicznej</p> <p><u>Drugorzędowy (kluczowy):</u></p> <p>- OS – definiowany jako czas od randomizacji do śmierci z jakiegokolwiek przyczyny</p> <p><u>Drugorzędowe (pozostałe):</u></p> <p>- ORR,</p> <p>- DCR,</p> <p>- HRQoL,</p> <p>- WHO PS,</p> <p>- farmakokinetyka,</p> <p>- zmiany w poziomach chromograniny A i enolazy specyficznej dla neuronów</p> <p>- bezpieczeństwo.</p>
	EVE	PLC																												
liczba pacjentów	205	97																												
Pochodzenie guza																														
Gr. A	105	48																												
Gr. B	100	49																												
Uprzednie terapie																														
zabieg	121	70																												
CTH	54	23																												
RTH (zaw. PRRT)	44	19																												

Badanie	Metodyka	Populacja			Punkty końcowe
		terapię lokalne	23	10	
		SSA	109	54	

**BSC** – (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie wspomagające; **CTH** – chemioterapia; **DCR** – stopień kontroli choroby (ang. *disease control rate*); **EVE** – ewerolimus; **GI** – (ang. *gastrointestinal*) żołądkowo-jelitowy; **MRI** – rezonans magnetyczny; **NET** – (ang. *neuroendocrine tumours*) guzy neuroendokrynne; **OS** – (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite; **PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie bez progresji; **PLC** – placebo; **PRRT** – (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*) terapia radionuklidami receptora peptydowego; **PS** – (ang. *performance status*) stan sprawności; **RECIST 1.0** – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.0; **RFA** – (ang. *radiofrequency ablation*) ablacja przezskórna; **RTH** – radioterapia; **SSA** – (ang. *somatostatin analogues*) analogi somatostatyny; **TK** – tomografia komputerowa; **WHO** – World Health Organization

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

#### Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania RADIANT-4 było przeżycie wolne od progresji (PFS) zdefiniowane jako czas od randomizacji do daty pierwszej udokumentowanej progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny (w zależności co nastąpi wcześniej).

Tabela 4. Wyniki analizy skuteczności dla porównania EVE vs PLC w zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS)

Punkt końcowy	Publikacja (populacja)	Podgrupa pacjentów	EVE		PLC		HR (95% CI) wartość p
			n	Me (95%CI) (mies.)	n	Me (95%CI) (mies.)	
PFS	Yao 2015 (ogółem)	ocena centralna	205	11,0 (9,2; 13,3)	97	3,9 (3,6; 7,4)	<b>0,48 (0,35; 0,67)</b> p<0,00001
		ocena badacza	205	14,0 (11,2; 17,7)	97	5,5 (3,7; 7,4)	<b>0,39 (0,28; 0,54)</b> p<0,00001
	Singh 2017 (GI i nieznaną lokalizacją)	GI NET	118	13,14 (9,23; 17,28)	57	5,36 (3,58; 9,30)	<b>0,56 (0,37; 0,84)</b> bd
		nieznana pierwotna lokalizacja NET	23	13,63 (4,14; NA)	13	7,52 (1,94; 18,46)	0,60 (0,24; 1,51) bd
		środkowa część układu pokarmowego (midgut*)	80	17,28 (11,17; 21,9)	35	10,87 (5,06; 19,42)	0,71 (0,40; 1,26) bd
		pozostałe części układu pokarmowego (non-midgut*)	38	8,11 (5,55; 11,20)	22	1,94 (1,81; 3,58)	<b>0,27 (0,15; 0,51)</b> bd
		SSA	77	11,20 (9,20; 17,28)	38	4,47 (3,58; 9,03)	<b>0,54 (0,32; 0,89)</b> bd
		bez SSA	64	16,59 (9,17; 20,93)	32	7,52 (3,06; 18,46)	0,60 (0,34; 1,05) bd
	Buzzoni 2017 (ogółem)	Wcześniejsza SSA	109	11,1 (9,2; 13,3)	54	4,5 (3,6; 7,9)	<b>0,56 (0,37; 0,85)</b>
		Brak wcześniejszej SSA	96	9,5 (8,2; 16,7)	43	3,7 (2,4; 8,1)	<b>0,57 (0,36; 0,89)</b>
		Wcześniejsza CTH	54	9,2 (5,6; 11,7)	23	2,1 (1,9; 3,7)	<b>0,35 (0,19; 0,64)</b>
		Brak wcześniejszej CTH	151	11,2 (9,2; 16,6)	74	5,4 (3,7; 9,0)	<b>0,60 (0,42; 0,86)</b>
		Wcześniejsza RTH (w tym PRRT*)	44	9,2 (5,6; 20,9)	19	3,0 (1,9; 7,9)	<b>0,47 (0,24; 0,94)</b>
		Brak wcześniejszej RTH	161	11,0 (9,2; 13,9)	78	5,1 (3,6; 8,1)	<b>0,59 (0,42; 0,83)</b>
Brak wcześniejszego leczenia		25	13,6 (7,2; NE)	11	5,6 (1,7; 18,5)	0,48 (0,19; 1,18)	

\* midgut – dwunastnica, jelito czcze, jelito kręte, jelito ślepe, wyrostek robaczkowy oraz inne zakwalifikowane jako GI, n=115; non-midgut – żołądek, okrężnica, odbytnica, n=60

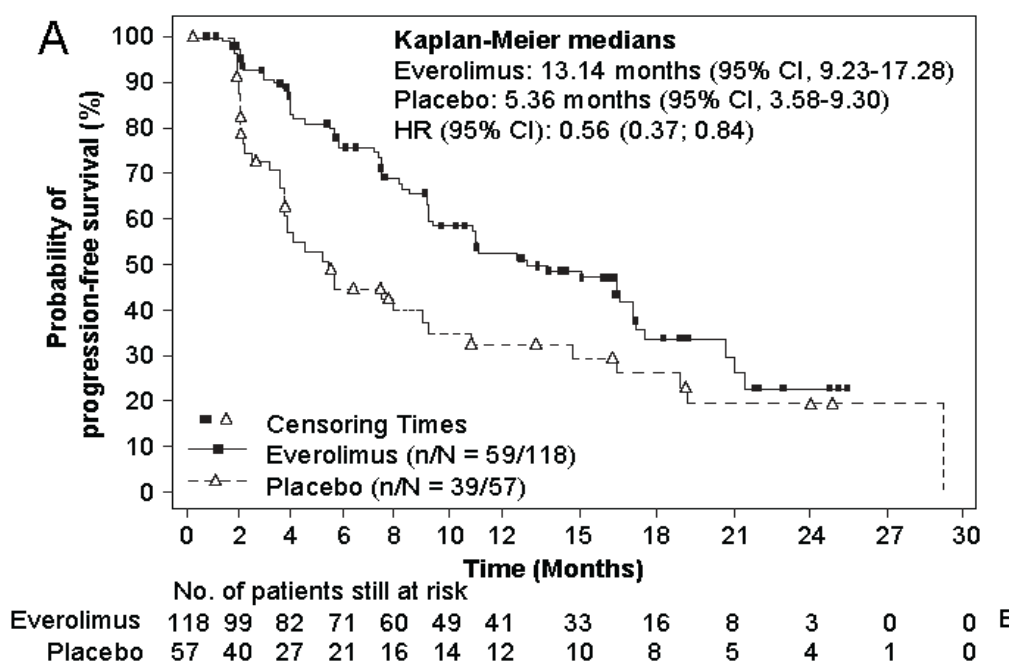
\* PRRT: 15 pacjentów w grupie EVE, 4 pacjentów w grupie PLC

**CI** – (ang. *confidence interval*) przedział ufności; **CTH** – chemioterapia; **EVE** – ewerolimus; **GI** – (ang. *gastrointestinal*) żołądkowo-jelitowy; **HR** – hazard ratio; **Me** – mediana; **NA** – (ang. *not available*) niedostępne; **NE** – nie estymowano (ang. *not estimated*); **NET** – (ang.

*neuroendocrine tumours*) guzy neuroendokrynne; **PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie bez progresji; **PLC** – placebo; **PRRT** – (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*) terapia radionuklidami receptora peptydowego; **RTH** – radioterapia; **SSA** – (ang. *somatostatin analogues*) analogi somatostatyny

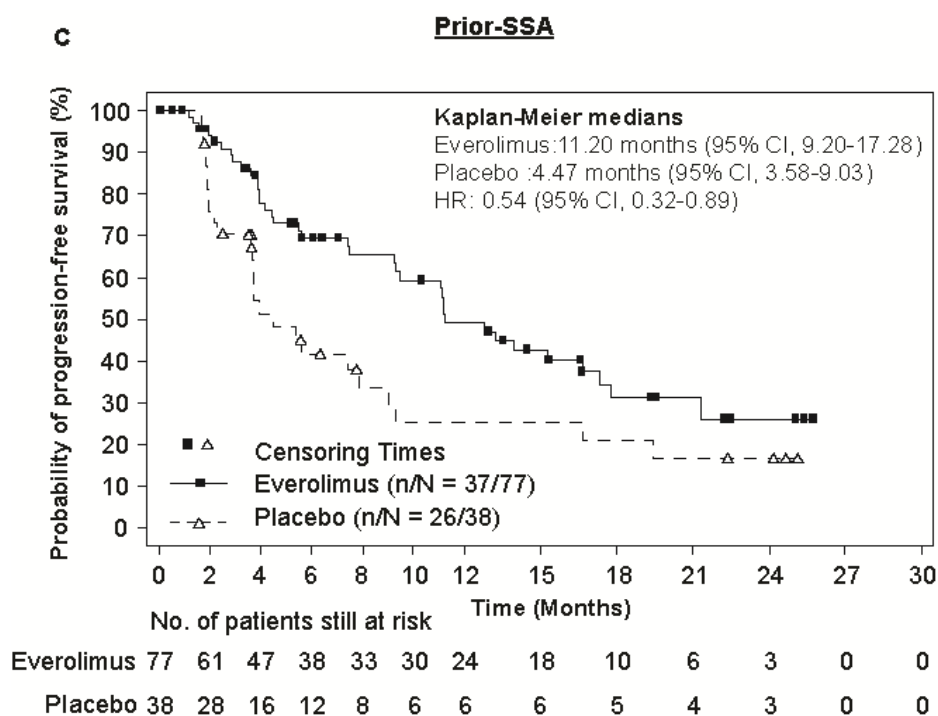
W badaniu RADIANT-4 w grupie przyjmującej everolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo ogółem wykazano statystycznie istotne dłuższe przeżycie wolne od progresji, zarówno w ocenie centralnej, jak i ocenie badacza. Wykazano również istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej everolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo w następujących subpopulacjach: chorych na NET GI oraz w podgrupach tej subpopulacji: chorych, u których pierwotna lokalizacja guza należała do grupy non-midgut i chorych, u których stosowano SSA. Ponadto w całej populacji istotne statystycznie dłuższe przeżycie wolne od progresji w grupie przyjmującej everolimus w porównaniu do grupy przyjmującej placebo odnotowano również wśród podgrup leczonych oraz nieleczonych uprzednio SSA, CTH oraz RTH.

Rysunek 1. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w podgrupie chorych z NET GI





Rysunek 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla PFS w subpopulacji chorych z NET GI oraz nieznannej pierwotnej lokalizacji NET w podgrupie pacjentów leczonych wcześniej SSA



Pozostałe wyniki przedstawione w badaniu RADIANT-4 obejmowały następujące punkty końcowe: przeżycie całkowite, odpowiedź na leczenie i jakość życia.

Dla przeżycia całkowitego nie osiągnięto mediany w żadnej z analizowanych grup. Wykazano redukcję ryzyka zgonu o 36% w grupie everolimusu względem placebo (HR=0,64, 95%CI 0,40; 1,05, p=0,037).

Tabela 5. Wyniki analizy skuteczności dla porównania EVE vs PLC w zakresie odpowiedzi na leczenie

Grupa pacjentów	EVE						PLC					
	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	bd n (%)	DCR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	bd n (%)	DCR n (%)
Wszyscy pacjenci	n=205						n=97					
	0	4 (2)	165 (81)	19 (9)	17 (8)	169 (82)	0	1 (1)	62 (64)	26 (27)	8 (8)	63 (65)
Wcześniejsza SSA	n=109						n=54					
	0	1 (1)	85 (78)	9 (8)	14 (13)	86 (79)	0	1 (1)	35 (65)	13 (24)	14 (13)	36 (67)
Brak wcześniejszej SSA	n=96						n=43					
	0	3 (3)	80 (83)	10 (10)	3 (3)	83 (87)	0	0	27 (63)	13 (30)	3 (7)	27 (63)
Wcześniejsza CTH	n=54						n=23					
	0	1 (2)	45 (78)	5 (9)	6 (11)	43 (80)	0	0	10 (44)	11 (48)	2 (9)	10 (44)
Brak wcześniejszej CTH	n=151						n=74					
	0	3 (2)	123 (82)	14 (9)	11 (7)	126 (83)	0	1 (1)	52 (70)	15 (20)	6 (8)	53 (72)
Wcześniejsza RTH (w tym PRRT*)	n=44						n=19					
	0	0	33 (75)	6 (14)	5 (11)	33 (75)	0	1 (5)	9 (47)	6 (32)	3 (16)	10 (53)
	n=161						n=78					

Grupa pacjentów	EVE						PLC					
	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	bd n (%)	DCR n (%)	CR n (%)	PR n (%)	SD n (%)	PD n (%)	bd n (%)	DCR n (%)
Brak wcześniejszej RTH	0	4 (3)	132 (82)	13 (8)	13 (8)	136 (85)	0	0	53 (68)	20 (26)	5 (6)	53 (68)
Brak wcześniejszego leczenia	n=25						n=11					
	0	0	21 (84)	3 (12)	1 (4)	21 (84)	0	0	8 (73)	2 (18)	1 (9)	8 (73)

\*PRRT: 15 pacjentów w grupie EVE, 4 pacjentów w grupie PLC

CR – odpowiedź całkowita (ang. complete response); CTH – chemioterapia; DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate), stanowiący sumę CR+PR+SD; EVE – ewerolimus; PD – progresja choroby (ang. progressive disease); PLC – placebo; PR – odpowiedź częściowa (ang. partial response); PRRT – terapia radionuklidami receptora peptydowego (ang. peptide receptor radionuclide therapy); RTH – radioterapia; SD – stabilizacja choroby (ang. stable disease); SSA – analogi somatostatyn

W badaniu u żadnego z pacjentów nie odnotowano odpowiedzi całkowitej (ang. complete response, CR). Odpowiedź częściową (ang. partial response, PR) osiągnęło 4 (2%) pacjentów w grupie EVE oraz 1 (1%) pacjent w grupie PLC, natomiast stabilizację choroby (ang. stable disease, SD) osiągnięto u 165 (81%) pacjentów w grupie EVE w porównaniu z 62 (64%) pacjentami w grupie PLC.

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

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

### Jakość życia

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

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

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

Spadek jakości życia, wyrażony jako spadek o co najmniej 7 pkt wg FACT-G odnotowano u 79 (39%) pacjentów w grupie EVE i u 39 (40%) pacjentów w grupie PLC. Czas do ostatecznego pogorszenia się stanu pacjenta nie różnił się istotnie między grupami – estymowana mediana czasu do pogorszenia wyniosła 11,27 mies. (95%CI: 9,27; 19,35) w grupie EVE i 9,23 mies. (95%CI: 5,52; nie osiągnięto) w grupie PLC (skorygowany HR=0,81; 95%CI: 0,55; 1,21, p=0,31).

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

### Bezpieczeństwo

Liczba zgonów w czasie leczenia, tj. w czasie przyjmowania EVE lub PLC lub w ciągu 30 dni od zakończenia terapii, była zbliżona w obu grupach – w grupie EVE zmarło 7 (3,5%) pacjentów (4 na skutek progresji choroby, po 1 w związku z: niewydolnością oddechową, wstrząsem septycznym lub niewydolnością krążeniową), w tym



4 pacjentów z GI NET (2 zmarło na skutek progresji choroby), natomiast w grupie PLC zmarło 3 (3,1%) pacjentów (po 1 na skutek: progresji choroby, infekcji płuc, duszności), w tym 1 pacjent z GI NET (infekcja płuc).

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

Większość odnotowanych w badaniu AEs występowało w stopniu 1. i 2. Do najczęściej występujących TRAEs (odnotowanych u co najmniej 10% pacjentów) w grupie EVE należą: zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie, infekcje, wysypka i obrzęk obwodowy – występowały najczęściej we wszystkich podgrupach, niezależnie od umiejscowienia guza, czy rodzaju stosowanego wcześniej leczenia. Szczegóły przedstawiono w poniższych tabelach.

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

**Tabela 6. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z GI NET (występujące u co najmniej 10% pacjentów)**

TRAEs	EVE (n=117)		PLC (n=58)	
	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°
Zapalenie jamy ustnej	65,0%	7,7%	17,2%	0
Infekcje	33,3%	7,7%	3,4%	0
Biegunka	34,2%	9,4%	20,7%	3,4%
Zmęczenie	31,6%	3,4%	27,6%	1,7%
Obrzęk obwodowy	27,4%	1,7%	5,2%	1,7%
Wysypka	24,8%	0,9%	8,6%	0
Nudności	17,9%	0,9%	8,6%	0
Zaburzenia smaku	17,9%	0,9%	5,2%	0
Anemia	16,2%	5,1%	0	0
Zapalenie płuc (nieinfekcyjne)	14,5%	0,9%	0	0
Świąd	14,5%	0	3,4%	0
Spadek apetytu	13,7%	0,9%	6,9%	0
Astenia	13,7%	1,7%	6,9%	0
Trądzikopodobne zapalenie skóry	12,8%	0	5,2%	0
Kaszel	12,8%	0	3,4%	0
Ból głowy	10,3%	0	6,9%	0
Krwawienie z nosa	10,3%	0	0	0

Tabela 7. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupach w zależności od uprzednio stosowanej terapii

TRAE	Wszyscy pacjenci				Wcześniejsza SSA				Brak wcześniejszej SSA				Wcześniejsza RTH (w tym PRRT*)				Brak wcześniejszej RTH			
	EVE (n=202)		PLC (n=98)		EVE (n=107)		PLC (n=55)		EVE (n=95)		PLC (n=43)		EVE (n=44)		PLC (n=19)		EVE (n=158)		PLC (n=79)	
	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°	≤4°	3°-4°
Zapalenie jamy ustnej	63%	9%	19%	0	65%	11%	16%	0	61%	6%	23%	0	59%	16%	5%	0	64%	7%	23%	0
Biegunka	31%	7%	16%	2%	34%	8%	24%	2%	28%	6%	7%	2%	27%	2%	11%	0	32%	9%	18%	3%
Zmęczenie	31%	3%	24%	1%	27%	2%	22%	0	35%	5%	28%	2%	30%	2%	26%	0	31%	4%	24%	1%
Infekcje	29%	7%	4%	0	30%	8%	2%	0	28%	5%	7%	0	32%	9%	0	0	29%	6%	5%	0
Wysypka	27%	1%	8%	0	22%	0	6%	0	34%	1%	12%	0	30%	0	0	0	27%	1%	10%	0
Obrzęk obwodowy	26%	2%	4%	1%	28%	3%	4%	2%	23%	1%	5%	0	30%	7%	0	0	25%	1%	5%	1%
Nudności	17%	1%	10%	0	20%	1%	6%	0	15%	2%	16%	0	23%	0	5%	0	16%	2%	11%	0
Anemia	16%	4%	2%	1%	19%	4%	4%	2%	14%	4%	0	0	21%	2%	0	0	15%	4%	3%	1%
Spadek apetytu	16%	1%	6%	0	12%	0	2%	0	6%	0	5%	0	23%	0	0	0	14%	1%	8%	0
Astenia	16%	1%	5%	0	16%	1%	6%	0	17%	2%	5%	0	18%	0	0	0	16%	2%	6%	0
Zapalenie płuc (nieinfekcyjne)	16%	1%	1%	0	14%	2%	0	0	18%	1%	2%	0	16%	5%	0	0	16%	1%	1%	0
Zaburzenia smaku	15%	1%	4%	0	15%	0	7%	0	15%	1%	0	0	9%	0	0	0	17%	1%	5%	0
Kaszel	13%	0	3%	0	13%	0	4%	0	13%	0	2%	0	16%	0	5%	0	12%	0	3%	0
Świąd	13%	1%	4%	0	12%	0	2%	0	14%	1%	7%	0	7%	0	5%	0	15%	1%	4%	0
Gorączka	11%	2%	5%	0	9%	3%	6%	0	13%	1%	4%	0	9%	0	0	0	11%	3%	6%	0
Duszność	10%	1%	4%	1%	10%	0	4%	2%	11%	2%	5%	0	23%	0	5%	0	7%	1%	4%	1%
Hiperglikemia	10%	3%	2%	0	8%	0	2%	0	14%	7%	2%	0	7%	0	0	0	11%	4%	3%	0
Wymioty	7%	2%	4%	1%	6%	2%	2%	2%	8%	1%	7%	0	7%	0	5%	0	7%	2%	4%	1%
Trądzikopodobne zapalenie skóry	9%	0	3%	0	12%	0	2%	0	6%	0	5%	0	7%	0	0	0	10%	0	4%	0
Krwawienie z nosa	8%	1%	0	0	6%	0	0	0	12%	2%	0	0	9%	2%	0	0	8%	0	0	0
Utrata wagi	8%	1%	4%	0	6%	0	2%	0	11%	2%	7%	0	11%	0	5%	0	7%	1%	4%	0

<b>Suchość skóry</b>	7%	0	2%	0	5%	0	2%	0	11%	0	2%	0	7%	0	0	0	8%	0	3%	0
<b>Suchość w ustach</b>	7%	0	3%	0	3%	0	2%	0	13%	0	5%	0	9%	0	0	0	7%	0	4%	0

**EVE** – ewerolimus; **PLC** – placebo; **PRRT** – (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*) terapia radionuklidami receptora peptydowego; **RTH** – radioterapia; **SSA** – (ang. *somatostatin analogues*) analogi somatostatyny; **TRAE** – (ang. *treatment-related adverse events*) zdarzenia niepożądane związane z leczeniem

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Afinitor należą: zakażenia (w tym wszystkie działania uwzględnione w klasyfikacji „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc, zakażenie układu moczowego; (niezbyt często) zapalenie oskrzeli, półpasiec, posocznica, ropnie i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych [np. aspergiloza, kandydoza, pneumocystoza PJP/PCP i zapalenie wątroby typu B] oraz (rzadko) wirusowe zapalenie mięśnia sercowego), niedokrwistość, zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia, zaburzenia smaku, ból głowy, zapalenie płuc (w tym (bardzo często) zapalenie płuc, (często) śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc zapalenie pęcherzyków płucnych), zapalenie jamy ustnej (w tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka), biegunka, mdłości, wysypka, świąd, zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie masy ciała.

#### Osoby w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 37% pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor było w wieku  $\geq 65$  lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku  $\geq 65$  lat (20% vs. 13%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc (w tym choroba śródmiąższowa płuc), zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.

### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

#### Hormonalnie czynne rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wielośrodowym badaniu z udziałem pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędnego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. *progression free survival*), a pośrednia analiza (OS, ang. *overall survival*) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że korzyści płynące ze stosowania leku Afinitor przewyższają ryzyko i może on być dopuszczony do stosowania w UE. Afinitor spowalniał postęp choroby u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym i rakiem piersi z dodatnim wynikiem badania na obecność receptorów hormonalnych. Agencja uznała też, że pomimo znanych działań niepożądanych leku Afinitor 7-miesięczne opóźnienie postępu choroby u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi pochodzącymi z płuc lub jelit jest nieocenione.

Źródło: Raport EMA/689372/2018; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/afinitor-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/afinitor-epar-summary-public_pl.pdf) (data dostępu: 28.12.2020 r.)

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

W dniu 22.12.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/guidelines>
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS), <https://www.enets.org/>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN), <https://www.nccn.org/>

Przeprowadzono również wyszukiwanie niesystematyczne, wykorzystując słowa kluczowe neuroendocrine, cancer, guidelines. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 8. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NCCN 2020 (USA)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy przedstawili potencjalne konflikty interesów<sup>1</sup></p>	<p><u>W przypadku wykrycia nowotworu neuroendokrynnego, zlokalizowanego w jelicie czczym, jelicie krętym lub jelicie grubym, dającego przerzuty:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• należy wykonać badania obrazowe i biochemiczne;</li> <li>• jeśli nowotwór jest zaawansowany należy w pierwszej linii zastosować leczenie SSA i/lub inne terapie, w zależności od wskazań i stanu pacjenta;</li> <li>• w przypadku progresji, w kolejnych liniach: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ PRRT z <sup>177</sup>Lu-dotatate – przy progresji w trakcie leczenia SSA (kategoria 1);</li> <li>○ <b>ewerolimus</b> (10 mg/dzień);</li> <li>○ terapia skoncentrowana na wątrobie, jeśli tam jest największe obciążenie chorobą;</li> <li>○ paliatywna RT w przypadku objawowych przerzutów do kości;</li> <li>○ chemioterapia, jeśli inne opcje nie mogą być zastosowane (kategoria 3).</li> </ul> </li> </ul> <p><i>Kategorie dowodów i konsensus NCCN:</i></p> <p>1 – rekomendacja oparta o dowody wysokiej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2A – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, pełny konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>2B – rekomendacja oparta o dowody niższej jakości, wypracowano konsensus co do słuszności interwencji</p> <p>3 – rekomendacja oparta o dowody każdej jakości, brak konsensusu co do słuszności interwencji</p> <p><i>Jeśli nie podano inaczej wszystkie rekomendacje mają poziom 2A.</i></p>
<p><b>ESMO 2020 (Europa)</b></p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów przedstawiła potencjalne konflikty interesów</p>	<p><u>Guzy neuroendokrynnne (często występujące z zespołem rakowiaka) – zaawansowana choroba, dająca przerzuty</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schemat leczenia: SSA -&gt; <sup>177</sup>Lu-PRRT, SSA -&gt; <b>ewerolimus</b>/pasyreotyd (off-label)</li> <li>• SSA są standardową pierwszą linią leczenia u pacjentów z zespołem rakowiaka (...) [I, A].</li> <li>• U pacjentów z oporną na leczenie biegunką związaną z zespołem rakowiaka, można zastosować TE jako dodatek do terapii SSA [I, A].</li> <li>• Alternatywnym podejściem do złagodzenia objawów w zespole rakowiaka jest zwiększenie dawki SSA [IV, C] lub stosowanie INF-alfa, chociaż jest gorzej tolerowany [II, B].</li> <li>• W chorobie progresywnej PRRT może istotnie wpłynąć na kontrolę biegunek [II, B].</li> <li>• Ewerolimus jest zarejestrowany przez EMA w przerzutowym Pan-NET G1/G2 po/bez uprzedniej CTH oraz w NET NF-GI i płuc [I, A]. W GI NET <b>ewerolimus</b> powinien być stosowany u pacjentów z wyraźnie postępującą chorobą [I, A].</li> <li>• Stosowanie <b>ewerolimusu</b> po PRRT jest zalecane w NET w jelitach, jeśli PRRT jest dostępne [V, A], jednak kolejność stosowania leków wymaga dalszych badań przy braku określonych predyktorów odpowiedzi.</li> <li>• PRRT jest zalecane jako II linia terapii u pacjentów z NET jelita grubego z progresją na SSA, którzy spełniają warunki stosowania PRRT [I, A].</li> <li>• <sup>177</sup>Lu-dotatate jest zarejestrowany przez EMA i FDA dla pacjentów z NET jelita grubego [I, A].</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych:</i></p> <p>1 – dowody pochodzą z co najmniej jednego, dużego, randomizowanego badania klinicznego z grupą kontrolną dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub meta-analizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>II – małe badania randomizowane lub duże randomizowane badania z ryzykiem błędu (niższa jakość metodologiczna) lub meta-analiza z takich badań lub badania z udowodnioną heterogenicznością.</i></p> <p><i>III – badania kohortowe prospektywne</i></p> <p><i>IV – badania kohortowe retrospektywne lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – badania bez grup kontrolnych, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Siła rekomendacji:</i></p> <p><i>A – silne dowody na skuteczność z istotną poprawą kliniczną, mocno rekomendowana interwencja.</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną, generalnie rekomendowany</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub strat (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna</i></p> <p><i>D – umiarkowanie silne dowody świadczące przeciwko skuteczności lub o niekorzystnym wyniku, interwencja zasadniczo nie rekomendowana</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub świadczące o negatywnych wynikach, interwencja nie rekomendowana</i></p>
<p><b>PNNT 2017 (Polska)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  brak informacji</p>	<p><u>Leczenie NET jelita cienkiego w stanie uogólnienia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• pierwsza linia: SSA – aktywne (poziom 1) i nieaktywne (poziom 1) hormonalnie NET;</li> <li>• PRRT: znakowane izotopowo SSA, pochodne mIBG – u pacjentów, u których doszło do progresji na SSA (poziom 1);</li> <li>• terapie celowane: <b>ewerolimus</b> – przy progresji po SSA i po stwierdzeniu nieskuteczności lub niemożności zastosowania innych metod leczenia (np. PRRT) (poziom 1);</li> <li>• jeśli powyższe terapie były nieskuteczne można rozważyć CTH (poziom 4).</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów naukowych (wg OCEBM 2011):</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Przegląd systematyczny badań randomizowanych lub randomizowanych prób terapeutycznych pojedynczych przypadków;</li> <li>2. Badanie randomizowane lub badanie obserwacyjne ze spektakularnym wynikiem;</li> <li>3. Nierandomizowane kontrolowane badanie kohortowe/badanie długofalowe;</li> <li>4. Serie przypadków, badania kliniczno-kontrolne lub badania kontrolowane danymi historycznymi;</li> <li>5. Wnioskowanie skuteczności na podstawie mechanizmu działania</li> </ol>
<p><b>ENETS 2016 (Europa)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  brak informacji</p>	<p><u>Leczenie zaawansowanej lub przerzutującej choroby:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSA – w standardowej (pierwsza linia) lub zwiększonej (po progresji) dawce;</li> <li>• PRRT – może być stosowana w drugiej linii po niepowodzeniu terapii SSA, jeśli pacjent spełnia warunki włączenia tej terapii lub w trzeciej linii po niepowodzeniu terapii ewerolimusem;</li> <li>• <b>ewerolimus</b> – zalecany w zaawansowanej chorobie, z potwierdzoną progresją;</li> <li>• IFN-alfa 2b – kontrola objawów, stosowany jako dodatek do terapii SSA.</li> </ul> <p>Kolejność stosowania leków zależy od dostępności terapii oraz indywidualnego stanu pacjenta.</p> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p>
<p><b>PTOK 2013 (Polska)</b>  <u>Konflikt interesów:</u>  brak informacji</p>	<p><u>Leczenie nieoperacyjnych NET przewodu pokarmowego:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• SSA – opanowanie objawów, leczenie chorych z progresją;</li> <li>• stosowanie INF-alfa jest ograniczone, ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych;</li> <li>• leczenie radioizotopowe (znakowane SSA, pochodne mIBG) – zmniejszenie rozmiarów guza, wydłużenie czasu bez progresji choroby, zmniejszenie nasilenia objawów;</li> <li>• leczenie celowane: <b>ewerolimus</b>, sunitynib – zarejestrowane w NET trzustki;</li> <li>• CTH – leczenie paliatywne.</li> </ul> <p><i>Siła rekomendacji i jakość dowodów: brak informacji.</i></p>

<sup>1</sup> <https://www.nccn.org/disclosures/PanelDisclosureList.aspx?MeetingId=0&GroupId=611>

**CTH** – chemioterapia; **EMA** – Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency); **ENETS** – European Neuroendocrine Tumor Society; **ESMO** – European Society for Medical Oncology; **FDA** – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration); **GI** – (ang. gastrointestinal) żołądkowo-jelitowy; **INF** – interferon; **mIBG** – 3-jodobenzylguanidyna; **NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network*; **NET** – (ang. neuroendocrine tumours) guzy neuroendokrynne; **NF-GI-NET** – non-functioning gastrointestinal neuroendocrine tumour; **OCEBM** – Oxford Centre for Evidence-Based Medicine; **Pan-NET** – pancreatic neuroendocrine tumour; **PNNT** – Polish Network of Neuroendocrine Tumours; **PRRT** – (ang. peptide receptor radionuclide therapy) terapia radionuklidami receptora peptydowego; **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; **SSA** – (ang. somatostatin analogues) analogi somatostatyny; **TE** – telotriostat etylu

Najnowsze odnalezione wytyczne kliniczne dotyczące nowotworów neuroendokrynnych zlokalizowanych w przewodzie pokarmowym (ze szczególnym uwzględnieniem obszaru końca jelita cienkiego oraz początku jelita grubego) zalecają stosowanie analogów somatostatyny, PRRT oraz ewerolimusu. Niektóre wytyczne wskazują na możliwość stosowania PRRT i ewerolimusu w różnej kolejności oraz dodawania innych leków do terapii

analogami somatostatyny – jest to uzależnione od dostępności terapii oraz stanu pacjenta. Z opisu dołączonego do zlecenia wynika, że u pacjenta zastosowano podstawowy schemat terapeutyczny i następną linię leczenia będzie stanowił ewerolimus. W związku z powyższym można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej komparatorem będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC).

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.



## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz innych produktów leczniczych zawierających everolimus.

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

**Tabela 9. Ceny i koszty produktów leczniczych zawierających everolimus**

Produkt leczniczy	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3-miesięcznej terapii [PLN]	Źródła danych
Afinitor (tabl. 10 mg, 30 szt.)	██████████ <sup>A</sup>	██████████ (netto) / ██████████ (brutto) <sup>A</sup>	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ*
	15 309,00 <sup>B</sup>	45 927,00	wg Obwieszczenia MZ z dn. 21.12.2020 r.
Everolimus Accord (tabl. 10 mg, 30 szt.)	8 505,00 <sup>B</sup>	25 515,00	
Everolimus Stada (tabl. 10 mg, 30 szt.)	5 148,36 <sup>B</sup>	15 445,08	
Everolimus Stada (tabl. 10 mg, 90 szt.)	15 445,08 <sup>B</sup>	15 445,08	
Votubia (tabl. 10 mg, 30 szt.)	16 967,14 <sup>B</sup>	50 901,42	

\* wniosek dotyczy 3-miesięcznej terapii, tj. 90 tabletek (3 op.) produktu leczniczego Afinitor (dawkowanie: 1 tabl. 1x dziennie)

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

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

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii wynosi: ██████████ zł brutto – koszt ten jest ██████████

██████████ i jest ██████████ koszt ocenianego produktu leczniczego oszacowany na podstawie aktualnego obwieszczenia MZ.

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

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

Zgodnie z opinią dr n. med. Agnieszki Walczyk, przekazaną w trakcie prac nad raportem nr OT.422.49.2020 oceniającym produkt leczniczy Everolimus Stada w leczeniu raka neuroendokrynnego jelita cienkiego: „nowotwór neuroendokrynnny NET G1/G2 przewodu pokarmowego z lokalizacją pierwotną guza pozatrzustkowo, np. w jelicie cienkim, jest chorobą rzadką. (...) Uwzględniając czas rozpoznania choroby, można **wstępnie oszacować roczną liczbę chorych na 1-2**, u których trzeba będzie rozważyć terapię celowaną ewerolimusem.”

Nie odnaleziono innych danych, umożliwiających oszacowanie liczebności populacji docelowej. Należy zatem przyjąć, że choroba może dotyczyć pojedynczych pacjentów w ciągu roku. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne i wtórne

- Buzzoni 2017 Buzzoni R, Carnaghi C, Strosberg J, et al. Impact of prior therapies on everolimus activity: an exploratory analysis of RADIANT-4. *Onco Targets Ther.* 2017 Oct 16;10:5013-5030. doi: 10.2147/OTT.S142087. PMID: 29081664; PMCID: PMC5652899.
- Panzuto 2014 Panzuto F, Rinzivillo M, Fazio N, et al. Real-world study of everolimus in advanced progressive neuroendocrine tumors. *Oncologist.* 2014 Sep;19(9):966-74. doi: 10.1634/theoncologist.2014-0037. Epub 2014 Aug 12. Erratum in: *Oncologist.* 2015 May;20(5):570. PMID: 25117065; PMCID: PMC4153458.
- Pavel 2017 Pavel ME, Singh S, Strosberg JR, et al. Health-related quality of life for everolimus versus placebo in patients with advanced, non-functional, well-differentiated gastrointestinal or lung neuroendocrine tumours (RADIANT-4): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Oct;18(10):1411-1422. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30471-0. Epub 2017 Aug 30. PMID: 28838862.
- Singh 2017 Singh S, Carnaghi C, Buzzoni R, et al. Everolimus in Neuroendocrine Tumors of the Gastrointestinal Tract and Unknown Primary. *Neuroendocrinology.* 2018;106(3):211-220. doi: 10.1159/000477585. Epub 2017 May 24. PMID: 28554173.
- Yao 2015 Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2016 Mar 5;387(10022):968-977. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00817-X. Epub 2015 Dec 17. PMID: 26703889; PMCID: PMC6063317.

### Rekomendacje kliniczne

- ENETS 2016 Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site. *Neuroendocrinology.* 2016;103(2):172-85. doi: 10.1159/000443167. Epub 2016 Jan 5. PMID: 26731013.
- ESMO 2020 Pavel M, Öberg K, Falconi M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul;31(7):844-860. doi: 10.1016/j.annonc.2020.03.304. Epub 2020 Apr 6. PMID: 32272208.
- NCCN 2020 NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2020 – July 24, 2020. <https://www.nccn.org/>
- PNNT 2017 Bednarczuk T, Bolanowski M, Zemczak A, et al. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and appendix - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynol Pol.* 2017;68(2):223-236. doi: 10.5603/EP.2017.0018. PMID: 28540974.
- PTOK 2013 Herman K., Jarzab M., et al. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2013, 402-415.

### Pozostałe publikacje

- ChPL Afinitor Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA 06.07.2020 r.)
- OCEBM 2011 OCEBM Levels of Evidence Working Group\*. "The Oxford Levels of Evidence 2". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/ocebml-levels-of-evidence> (data dostępu 28.12.2020 r.)
- Raport EMA/689372/2018 Raport EMA/689372/2018; [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/afinitor-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/afinitor-epar-summary-public_pl.pdf) (data dostępu: 28.12.2020 r.)
- Raport OT.422.49.2020 Ewerolimus Stada (ewerolimus) we wskazaniu: rak neuroendokryny jelita cienkiego (ICD-10 C75.9) z przerzutami do wątroby i węzłów chłonnych krezki. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. (nr w BIP 103/2020) <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6732-103-2020-zlc>

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 28.12.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1.	(everolimus[Title/Abstract] OR afinitor[Title/Abstract])	6 706
2.	(((((cancer[Title/Abstract] OR cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (tumor[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (tumour[Title/Abstract]) OR (tumour*[Title/Abstract]))))	3 035 731
3.	neuroendocrine[Title/Abstract]	53 924
4.	2 AND 3	26 673
5.	ileocecal valve[Title/Abstract]	1 306
6.	1 AND 4 AND 5	0
7.	1 AND 4	543