



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ewerolimus (Afinitor[®])
w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami
wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów
neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów
z chorobą o przebiegu postępującym
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2011

Warszawa, październik 2012

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie objawowe,
CEAR – *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,
CEA – analiza kosztów efektywności,
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,
CI – przedział ufności,
CUA – analiza kosztów użyteczności,
dpw – duże pole widzenia (10 dpw = 2mm²),
EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków,
EVE – ewerolimus
FDA – *Food and Drug Administration*,
GEP-NET (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*) – neuroendokrynnie nowotwory przewodu pokarmowego),
GIST (ang. *gastrointestinal stromal tumors*) – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego,
HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny,
ICER (ang. *cost-effectiveness incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności,
ICD10 (ang. *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych,
ICUR (ang. *cost-utility incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
ITT (ang. *intention-to-treat*) – analiza zgodna z intencją leczenia,
j.u. – jednostki uniwersalne,
Ki67 – indeks proliferacyjny,
LGNET – wysoko lub średnio zróżnicowane nowotwory neuroendokrynnie
LYG (ang. *life years gained*) – zyskane lata życia,
MEN1 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1,
MZ – Minister Zdrowia,
NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) – powszechne kryteria toksyczności Narodowego Instytutu Nowotworów ,
NET (ang. *neuroendocrine tumours*) – nowotwory neuroendokrynnie,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
nRCT (ang. *Non-randomized controlled trial*) – badanie nierandomizowane,
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite,
PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie bez progresji,
PLC – placebo,
pNET (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*) – nowotwory neuroendokrynnie trzustki,
PP – polipeptyd trzustkowy,
QALY (ang. *quality-adjusted life years*) – lata życia skorygowane o jakość,
RCT (ang. *randomized controlled trial*) – badanie randomizowane,
RSS (ang. *risk sharing scheme*) - porozumienie podziału ryzyka
SUN – sunitynib,
WHO (ang. *World Health Organization*) – Światowa Organizacja Zdrowia,
VEGF (ang. *Vascular Endothelial Growth Factor*) - czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VIP (ang. *vasoactive intestinal peptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy,

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	6
2.	Problem decyzyjny	9
2.1.	Problem zdrowotny	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	13
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	13
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	14
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	14
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	16
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	17
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek	17
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	19
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję	19
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	19
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	20
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	20
3.	Opinie ekspertów	22
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	26
5.	Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	29
5.3.	Finansowanie innych technologii stosowanych w przedmiotowym wskazaniu	29
5.4.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	32
6.	Wskazanie dowodów naukowych	33
6.1.	Analiza kliniczna	33
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	33
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	36
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	38

6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	38
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu	38
6.1.3.1.2.	Inne odnalezione informacje	41
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo	41
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu	41
6.1.3.2.2.	Inne odnalezione informacje	47
6.2.	Analiza ekonomiczna	47
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	47
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	50
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	51
6.2.3.1.	Informacje z raportu	51
6.2.3.2.	Inne odnalezione informacje	55
6.3.	Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	55
6.3.1.	Metodologia oceny	55
6.3.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	57
6.3.3.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	58
6.3.3.1.	Informacje z raportu	58
6.3.4.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	60
7.	Podsumowanie	62
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	62
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	62
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	63
8.	Piśmiennictwo	65
9.	Załączniki	68

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 11-12-06, pismo znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD) 12-09-30 (pismo znak: MZ-PLA-460-13943-12/MM/12)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
 - ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
 - leczenia szpitalnego
 - opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
 - rehabilitacji leczniczej
 - świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
 - leczenia stomatologicznego
 - lecznictwa uzdrowiskowego
 - zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
 - ratownictwa medycznego
 - opieki paliatywnej i hospicyjnej
 - świadczeń wysokospecjalistycznych
 - programów zdrowotnych
- w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Narodowy Fundusz Zdrowia
ul. Grójecka 186, 02-390 Warszawa

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Do pisma MZ z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 zawierającego prośbę o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM nie dołączono wniosku, o którym mowa w art. 31 e ust. 2 i 3 ustawy.

Data sporządzenia wniosku

Do pisma MZ z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 zawierającego prośbę o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM nie dołączono wniosku, o którym mowa w art. 31 e ust. 2 i 3 ustawy.

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Patrz j.w.

Wnioskowana technologia medyczna:

ewerolimus (Afinitor[®])

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Do pisma MZ z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11 zawierającego prośbę o wydanie rekomendacji Prezesa AOTM nie dołączono wniosku, o którym mowa w art. 31 e ust. 2 i 3 ustawy.

Wnioskodawca (pierwotny):

Narodowy Fundusz Zdrowia
ul. Grójecka 186, 02-390 Warszawa

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Tab. Producenci potencjalnych komparatorów dla analizowanej technologii.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/ Podmiot odpowiedzialny -Import równoległy
Sunitynib	Sutent	PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Doksorubicyna	Adriblastina PFS (-)	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Adrimedac (bd)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Biorubina (bd)	INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA
	Caelyx (-)	SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA

Dokсорubicyna	Doxorubicin Ebewe (bd)	TEVA OPERATIONS SP. Z O.O., POLSKA
	Doxorubicin medac (-)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Myocet (-)	ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, IRLANDIA
	Xorucin (-)	ESP PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Fluorouracyl	5-Fluorouracil –Ebewe 50 (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	5-Fluorouracil –Ebewe 250 (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	5-Fluorouracil –Ebewe 1000 (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Fluorouracil 1000 medac (-)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Fluorouracil 500 medac (-)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Fluorouracil 5000 medac (-)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
Cisplatyna	Cisplatin –Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Cisplatin Teva (-)	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
Karboplatyna	Carboplatin Pfizer (-)	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Carboplatin-Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Carboplatin Actavis (bd)	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
Etopozyd	Etoposid-Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
Oktreotyd	Sandostatin (+)	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
	Sandostatin Lar (+)	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
Lanreotyd	Somatuline Autogel (+)	BEAUFOR IPSEN PHARMA, FRANCJA
	Somatuline PR (+)	BEAUFOR IPSEN PHARMA, FRANCJA

(-) nie zarejestrowane wskazanie, (bd) – brak danych na temat zarejestrowanego wskazania leczenia pNET lub guzów trzustki (ChPLi poszukiwano w wyszukiwarkach internetowych URPL i EMA), (+) zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów neuroendokrynych trzustki.

2. Problem decyzyjny

Zgodnie z pismem Pana Adama Fronczaka, Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, problem decyzyjny dotyczy wydania „rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w przedmiocie **usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania**” w odniesieniu do podania „**ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym**”.

Termin realizacji zlecenia Minister Zdrowia określił na **31 października 2012 r.** (pismo Pana Igora Radziejewicza – Winnickiego, Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 10 września 2012 r. znak: MZ-PLA-460-13943-12/MM/12).

Źródło: Korespondencja MZ

Podmiot odpowiedzialny przekazał komplet analiz farmakoekonomicznych, w tym analizę racjonalizacyjną. Ze względu na fakt, iż podstawą zlecenia jest art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), w niniejszym nie raporcie nie omówiono założeń tej analizy.

2.1. Problem zdrowotny

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

Guzy neuroendokrynnego trzustki (pNET; dawniej wyspiaki) należą do nowotworów rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. Razem z guzami neuroendokrynnymi innych narządów, przede wszystkim układu pokarmowego zaliczane są do żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neuroendokrynnych (GEP-NET). pNET są chorobą rzadką stanowiącą 4% wszystkich NET.

Tab. Klasyfikacja WHO z 2010 r. i histologiczny stopień dojrzałości poszczególnych typów nowotworów [źródło: NANETS (Klimstra) 2010, Hubalewska_2011].

Podział NET wg WHO	Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości	Zróżnicowanie NET	Stopień złośliwości
guzy neuroendokrynnego G1	(G1) liczba figur podziału <2/10 dpw lub Ki67=2%	wysoko zróżnicowane	niski
guzy neuroendokrynnego G2	(G2) liczba figur podziału >2<10/10 dpw lub Ki67=3-20%		średni
raki neuroendokrynnego, typu wielko- lub drobnokomórkowego	(G3) liczba figur podziału >20/10 dpw lub Ki67>20%	nisko zróżnicowane	wysoki
raki mieszane gruczołowo-endokrynnego	-	-	-
zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe	-	-	-

dpw – duże pole widzenia (10 dpw = 2mm²), Ki67 – indeks proliferacyjny, badany ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1.

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, wysoko zróżnicowany.

Epidemiologia: Zapadalność na pNET wynosi od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Wg amerykańskich wytycznych NCCN z 2012 r. szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 40 a 69 rokiem życia, a znaczącą liczbę pacjentów diagnozuje się przed 35 rokiem życia. Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (1973-2000 r.) zapadalność kształtuje się na poziomie 1,8 kobiet/milion/rok i 2,6 mężczyzn/milion/rok.

Podział: Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów) [patrz tab. 3]. Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane, wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. W guzach wysoko zróżnicowanych przebieg złośliwy jest najczęstszy w przypadku guza gastrynowego (*gastrinoma*), o czym świadczy wyłącznie obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby przy braku cech histologicznej złośliwości. W trzustce dopiero średnica guza > 2 cm wiąże się ze znacznym ryzykiem złośliwości.

Diagnostyka: objawy podmiotowe i przedmiotowe (wywołane nadmiarem wydzielanego hormonu, przy braku czynności hormonalnej często długi czas bezobjawowy); badania laboratoryjne (oznaczenie w osoczu lub surowicy hormonów lub ich prekursorów oraz innych markerów, tj. stężenie chromograniny A, próby czynnościowe), badania obrazowe (ultrasonografia przezbrzuszną, śródoperacyjną i endoskopową, spiralna tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa, somatostatynowa scyntygrafia receptorowa), badania morfologiczne.

Leczenie:

1) operacyjne:

- a) radykalne, tj.: usunięcie guza pierwotnego lub wycięcie przerzutów do wątroby, gdy znajdują się tylko w tym narządzie i można usunąć ok. 90% z nich;
- b) paliatywne, tj.: w przypadku przerzutów do wątroby: cytoredukcja przerzutów poprzez selektywną embolizację (zalecana, możliwość powtarzania) lub chemoembolizację (chemioterapia loko regionalna z embolizacją); radioabłacja; terapia izotopowa; przeszczep wątroby, gdy występują objawy hormonalne zagrażające życiu i nie ma przerzutów pozawątrobowych.

2) zachowawcze:

- a) farmakoterapia objawowa: diazoksyd w guzie insulinowym i inhibitory pompy protonowej w guzie gastrynowym;
- b) terapia celowana: analogi somatostatyny (AS) krótkodziałające w przełomach hormonalnych, osłonowo w leczeniu operacyjnym i podczas chemioterapii guzów czynnych oraz w początkowym okresie leczenia długodziałającymi AS; AS długodziałające 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;
- c) chemioterapia wielolekowa, gdy zostaną wyczerpane inne sposoby leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej: typ 2 wg WHO: streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, skuteczność wyższa w pNET niż przewodu pokarmowego oraz typ 3 wg WHO: cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd.
- d) terapia radioizotopowa – leczenie paliatywne, w przypadku nieoperacyjnego raka wysoko zróżnicowanego, jeżeli guz/y wykazują dobrą ekspresję receptorów dla somatostatyny stosuje się AS znakowane izotopem promieniotwórczym: lutetem i/lub itrem, rzadko ^{131}I MIBG. U 70-80% chorych obserwuje się zatrzymanie choroby lub częściową regresję. Przeciwwskazania to: ciąża, depresja szpiku i niewydolność nerek.

Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Tab. Kliniczny podział neuroendokrynnych guzów trzustki.

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 żołądkowy 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 neuropenii mogą przypominać upojenie alkoholowe albo przebiegać podobnie jak napad padaczki. Objawy	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	Cukrzyca o łagodnym przebiegu, ubytek masy ciała, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunki i niedokrwistość normobarwnikowa, pelzający rumień nekrotyczny (występuje niemal	Zespół Venera 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	Objawy są związane z masą guza. „ Zespół hamowania ” występuje (somatostatyna hamuje czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicze przewodu pokarmowego) u 19% chorych: łagodna cukrzyca , kamica	Objawy zależą od wielkości guza i obecności przerzutów. Ból brzucha, wyczuwalny guz, ubytek masy ciała, żółtaczka mechaniczna.

	<p>kliniczne układają się w tzw. triadę Whipple'a i ustępują po podaniu węglowodanów.</p>	<p>o 5-7,2 roku rozpoznanie tego rodzaju guza.</p>	<p>zawsze). Mniej typowe: zakrzepica żył, zatorowość płucna, psychozy, depresja, hipoalbuminemia, niedobór aminokwasów i hipocholesterolemia.</p>	<p>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.</p>	<p>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 (nerwiakowłókniakowatość typu 1). Niekiedy niedrożność i krwawienia z przewodu pokarmowego.</p>	
<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.

Źródło: NCCN 2012, Szczeklik 2010, NANETS (Klimstra) 2010, Hubalewska 2011, PUO 2009, PSGN 2008, Ćwikła 2006, Raport Nr: AOTM-OT-431-22/2011

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tab. Skutki następstw choroby wg opinii eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> - przedwczesny zgon; - niezdolność do pracy; - przewlekłe cierpienie / przewlekła choroba; - obniżenie jakości życia mechanizmem innym niż podane powyżej. <p>Uzasadnienie: „zaawansowana choroba nowotworowa prowadzi do znacznego pogorszenia jakości życia oraz przedwczesnego zgonu”.</p>
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> - przedwczesny zgon; - niezdolność do samodzielnej egzystencji - niezdolność do pracy; - przewlekłe cierpienie / przewlekła choroba; - obniżenie jakości życia mechanizmem innym niż podane powyżej. <p>Uzasadnienie: „(...) Z uwagi na przewlekły i postępujący charakter nowotworów pNET procesowi temu towarzyszy cierpienie w rozumieniu fizycznym jak i psychicznym, spowodowanym uszkodzeniem narządowym (naciekanie przez guz struktur sąsiednich, przerzuty do wątroby lub rozsiew w lokalizacjach pozawątrobowych)”.</p>

Źródło: Stanowiska eksperckie

W zaleceniach klinicznych ESMO 2012 podano, że u pacjentów z pNET 5-letnie przeżycie oszacowano na ok. 60-100% dla choroby miejscowej, 40% dla regionalnej, 25% z przerzutami i 80% dla wszystkich stadiów choroby.

Źródło: ESMO 2012

Tab. Wskaźnik całkowitego 5-letniego przeżycia u pacjentów z pNET wg rejestrów [źródło: UKINTS 2011]

Pacjenci z pNET	USA (n=17 312) – Program SEER (<i>Surveillance, Epidemiology and End Results</i>)		Norwegia (n=2 013) – NRC (<i>Norwegian Registry of Cancer</i>)	Anglia i Walia
	Rasy czarnej	Rasy białej		
% 5-letniego przeżycia	27	35	43	Guzy wysoko zróżnicowane 39

Przerzuty występują u: 40-70% pacjentów z VIPomą, 50-80% – glukagonomą, 60% – gastrinomą, 40-50% – somatostatynomą, do 50% – nieczynnymi hormonalnie pNET i 10% – insulinomą.

Źródło: Ramage 2012

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

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

Źródło: ChPL Afinitor

Afinitor w leczeniu pacjentów z NET finansowany jest w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem MZ). Ponadto dostępny jest także w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego: leczenie raka nerki [patrz pkt. 5.1. niniejszego raportu].

Źródło: 42/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r., zarządzenie nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r.

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych produkt leczniczy Afinitor® (ewerolimus) znajduje się w obowiązującym od dnia 1 września 2012 wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego.

Źródło: Obwieszczenie MZ

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tab. Istotność przedmiotowej technologii wg opinii eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„ - zapobiegające przedwczesnemu zgonowi - poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość Uzasadnienie: Nowa możliwość terapeutyczna o potwierdzonej w badaniach III fazy skuteczności, wydłużająca czas do progresji choroby nowotworowej”.
[REDAKTOWANE]	„Częstość rozpoznawania neuroendokrynnych nowotworów trzustki zwiększa się, a odsetek 5-letnich przeżyć jest mniejszy niż 43%. Wyniki przedstawionego badania, świadczące o skuteczności ewerolimusu w tych nowotworach, są szczególnie ważne z uwagi na ograniczoną liczbę skutecznych metod leczenia ich zaawansowanych postaci. Chorzy z nowotworami pNET o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania byli do tej pory kwalifikowani do leczenia cytotoksycznego z powodu braku perspektyw na inne leczenie progresji choroby nowotworowej. Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie z udziałem ewerolimusu stwarza możliwość uzyskania dobrej kontroli procesu nowotworowego przy akceptowalnym profilu toksyczności, nie obniżającym istotnie jakości życia. Część chorych w czasie trwania leczenia ewerolimusem (forma doustna) może kontynuować czynności zawodowe jak również realizować się społecznie (...)”.

Źródło: stanowiska eksperckie

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tab. Dostępność alternatywnych świadczeń opieki zdrowotnej.

Alternatywne świadczenie opieki zdrowotnej	Tryb finansowania
sunitynib	terapeutyczny program zdrowotny: leczenie raka nerki
chemioterapia	(streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna; cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd); katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów, za wyjątkiem streptozotocyny
analogi somatostatyny	oktreotyd i lanreotyd: wykaz leków refundowanych, katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów
interferon α	terapeutyczne programy zdrowotne: Leczenie przewlekłego WZW typu B, Leczenie przewlekłego WZW typu C; katalog substancji czynnych stosowanych w chemioterapii,
analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177	Brak danych

Więcej informacji o ww. świadczeniach podano w pkt. 2.3.2. niniejszego raportu.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tab. Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania przedmiotowej technologii w zaawansowanych pNET wg stanowisk eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„Liczba nowych przypadków rocznie – około 300 nowych przypadków rocznie, 16% chorych ma przerzuty do węzłów chłonnych a 38% przerzuty odległe w chwili rozpoznania (dane z Rejestru Nowotworów Neuroendokrynnych) ”.
[REDAKTOWANE]	„Szacowana liczba potencjalnych chorych mogących spełniać kryteria do leczenia ewerolimusem to ok. 20-30/rok w skali kraju (<i>ocena własna eksperta</i>). Nie zostały opublikowane polskie dane odnośnie chorobowości odnoszące się bezpośrednio do wskazania wysoko i średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby.”

Źródło: stanowiska eksperckie

Wg oszacowań przeprowadzonych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny w zależności od wykorzystanych źródeł informacji co roku w Polsce rozpoznawanych jest:

- 300 pacjentów z pNET, zgodnie z opinią eksperta klinicznego przedstawiającego przybliżone dane z Rejestru Nowotworów Endokrynnych (*patrz powyższa tabela – przyp. Analityka*),
- od 175 do 178 pacjentów z pNET, przy uwzględnieniu informacji z Krajowego Rejestru Nowotworów¹ i wyników badania kwestionariuszowego,
- od 114 do 849 pacjentów z pNET, przy uwzględnieniu zidentyfikowanych współczynników zapadalności (od 0,3 do 2,23 przypadków na 100 tys osób).

Według oszacowań przeprowadzonych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny liczba chorych z wysoko lub średnio zróżnicowanymi pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby kwalifikujących się do leczenia ewerolimusem to **około 70 pacjentów rocznie** (95% CI: 35 – 105).

Źródło: BIA (szczegóły oszacowań w rozdziale 6.3.1 niniejszego raportu).

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tab. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®.

Interwencja	Afinitor®
Substancja czynna	Ewerolimus
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L01XE10: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych
Postać farmaceutyczna	Tabletka
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	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. Afinitor powinien być podawany doustnie, raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii w Warszawie, <http://85.128.14.124/krn/>

	Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Interakcje z innymi produktami	Ewerolimus jest substratem CYP3A4. Jest również substratem i umiarkowanym inhibitorem PgP. Tym samym, substancje, które działają na CYP3A4 i (lub) PgP wpływają na wchłanianie i wydalanie ewerolimusu. W warunkach <i>in vitro</i> ewerolimus jest kompetencyjnym inhibitorem CYP3A4 oraz mieszanym inhibitorem CYP2D6.

Źródło: ChPL Afinitor

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Ewerolimus (Afinitor) uzyskał status „leku sierocego” (leku stosowanego w chorobach rzadkich):

- W dniu 5 czerwca 2007 r. w odniesieniu do raka nerki (EU/3/07/449). Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego produkt wycofano z Rejestru Leków Sierocych w lipcu 2011.
- W dniu 14 grudnia 2007r. w odniesieniu do guzów neuroendokrynnych trzustki, żołądka i jelita (EU/3/07/488). Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego produkt wycofano z Rejestru Leków Sierocych w lipcu 2011.
- W dniu 30 sierpnia 2011r. w odniesieniu do raka żołądka (EU/3/07/488). Na wniosek podmiotu odpowiedzialnego produkt wycofano z Rejestru Leków Sierocych w lipcu 2012.

Komisja Europejska przyznała firmie Novartis pozwolenie na dopuszczenie preparatu Afinitor® do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej:

- W dniu 3 sierpnia 2009 r. – w leczeniu pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.
- W dniu 24 sierpnia 2011r. – w leczeniu pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki
- W dniu 23 lipca 2012r. - w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem piersi z ekspresją receptorów hormonalnych.

Produkt leczniczy wydawany jest z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Tab. Opakowania produktu leczniczego Afinitor® zarejestrowane w procedurze centralnej.

Nr pozwolenia	Dawka	Opakowanie
EU/1/09/538/008	10mg	10 tabletek
EU/1/09/538/004	10mg	30 tabletek
EU/1/09/538/005	10mg	60 tabletek
EU/1/09/538/006	10mg	90 tabletek
EU/1/09/538/007	5mg	10 tabletek
EU/1/09/538/001	5mg	30 tabletek
EU/1/09/538/002	5mg	60 tabletek
EU/1/09/538/003	5mg	90 tabletek

Źródło: ChPL Afinitor, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001038/WC500089456.pdf

Na terenie Stanów Zjednoczonych lek Afinitor® został dopuszczony do obrotu w następujących wskazaniach:

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem (30 marca 2009 r.),
- gwiazdziak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy związany ze stwardnieniem guzowatym u pacjentów, którzy wymagają interwencji terapeutycznej, ale nie są kandydatami do resekcji (29 października 2010r.).
- nieoperacyjne lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowane nowotwory neuroendokrynnie trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (5 maja 2011r.)

- zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji 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.

Źródło:

[http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label ApprovalHistory#aphist](http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label%20ApprovalHistory#aphist)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Afinitor® stosuje się w następujących wskazaniach:

- leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji 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.
- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerwowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Źródło: ChPL Afinitor

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wniosek

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsza ocena dotyczy podania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Źródło: Korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. Wskazania, w których jest możliwe stosowanie przedmiotowej technologii wg ekspertów klinicznych.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDAKTOWANE]	„Zaawansowane nowotwory neuroendokrynnie trzustki”.
[REDAKTOWANE]	„Wskazania, w których możliwe jest stosowanie wnioskowanej terapii ewerolimusem, zaproponowane przez amerykańską organizację FDA oraz europejską organizację EMA to: - nieoperacyjnych, miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. -w wyjątkowych sytuacjach klinicznych terapię ewerolimusem można rozważać jako postępowanie pierwszej linii, u chorych nie kwalifikujących się do leczenia chemioterapeutycznego lub metod miejscowo-regionalnych, gdyż 40% chorych biorących udział w badaniach klinicznych uprzednio nie otrzymywało chemioterapii ani somatostatyny (opcja do rozważenia, nie będąca postępowaniem standardowym)”.

Źródło: opinie eksperckie

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie „rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków

publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania” w odniesieniu do podania „ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

Ostateczny termin realizacji zlecenia Minister Zdrowia (MZ) określił na **31 października 2012 r.** (pismo Pana Igora Radziejewicz – Winnickiego, Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 10 września 2012 r. znak: MZ-PLA-460-13943-12/MM/12). Wydanie rekomendacji przez Prezesa AOTM jest niezbędne do realizacji złożonej do Ministerstwa Zdrowia dyspozycji art. 9 ust. 3 ustawy o refundacji w zakresie dotyczącym programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Źródło: Korespondencja MZ

W dniu 25 lipca 2011r. Prezes AOTM wydał rekomendację dotyczącą usunięcia świadczenia gwarantowanego „**leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)**” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej **pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia** jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w **programie zdrowotnym** „Leczenie raka nerkowo-komorkowego”.

W opinii Rady Konsultacyjnej ewerolimus jest lekiem o bardzo ograniczonej skuteczności: przedłuża czas przeżycia wolny od progresji (PFS) o 3 miesiące i całkowity czas przeżycia wyliczony przy pomocy modelowania (OS) o 4,8 miesiąca. Dnia 25 lipca 2011 Rada Konsultacyjna uznała za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.

Źródło: Rekomendacja nr 54/2011; Stanowisko nr 68/2011; www.aotm.gov.pl

2.3.2. Komparatory

Tab. Technologie alternatywne według opinii ekspertów, rejestracji i rekomendacji klinicznych [opracowanie własne].

Komparator	Opinia eksperta		Rejestracja w Polsce	Refundacja w Polsce ²	Rekomendacja			
	■	■			PUO 2011	NCCN 2012	ENETS 2012	inne
sunitynib	tak		tak	tak	Technologia rozważana	tak	nowa opcja	tak
chemioterapia	tak	tak	nie ¹	Tak	tak	tak	tak	tak
analogi somatostatyny	tak		tak	Tak	tak	tak	tak	tak
analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177	tak		tak	bd	tak	nw	tak	tak

nw – nie wymieniono, ² patrz tab. Str. 7 niniejszego raportu; ¹ patrz punkt 5.1. niniejszego raportu .

Autorzy analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny uznali, że komparatorami dla ewerolimusu są: refundowana technologia opcjonalna (**sunitynib**) oraz placebo (czyli brak leczenia przyczynowego rozumianego jako naturalny przebieg choroby).

Ze względu na odmienny sposób podania oraz inną formę leku niż doustne tabletki/kapsułki za komparatory dla ewerolimusu nie uznano: oktreatydu (Sandostatin®, roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz oktreatydu (Sandostatin LAR®) i lanreotydu (Somatuline PR®) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel®; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Źródło: AEK, APD

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tab. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg stanowisk eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">– Długodziałające analogi somatostatyny;– analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177;– chemioterapia.
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none">– chemioterapia „Jeżeli chorzy otrzymali uprzednio analogi somatostatyny to jedyną opcją terapeutyczną pozostaje chemioterapia. Pozostałe metody leczenia są nadal leczeniem eksperymentalnym.”

Źródło: stanowiska eksperckie

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zastąpić wnioskowaną interwencję

Tab. Interwencje, które mogą obecnie zastąpić przedmiotową technologię wg stanowisk eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDACTED]	„Brak”.
[REDACTED]	„Żadna z dotychczasowych technologii medycznych nie może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię.”

Źródło: stanowiska eksperckie

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Interwencja najtańsza stosowana w przedmiotowym wskazaniu wg stanowisk eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDACTED]	„Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177.”
[REDACTED]	„Do tej pory w Polsce nie były stosowane tego typu leki molekularnie ukierunkowane w (przedmiotowym) wskazaniu”

Źródło: stanowiska eksperckie

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Interwencja najskuteczniejsza, z którą można porównywać przedmiotową technologię wg stanowisk eksperckich.

Ekspert	Opinia ekspercka
[REDACTED]	„Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 – średni czas do progresji około 40 miesięcy” (na podstawie: <i>Kwekkeboom 2008, Kunikowska 2011</i>).
[REDACTED]	„Do tej pory w Polsce nie były stosowane tego typu leki molekularnie ukierunkowane w (przedmiotowym) wskazaniu”

Źródło: stanowiska eksperckie

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Interwencja rekomendowana w polskich zaleceniach klinicznych, z którą można porównać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Stanowisko eksperckie
[REDACTED]	<ul style="list-style-type: none"> – Długodziałające analogi somatostatyny (<i>Kos-Kudła 2008b</i>); – analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 (na podstawie: <i>Kwekkeboom 2008, Kunikowska 2011</i>); – chemioterapia (<i>Kos-Kudła 2008b</i>).
[REDACTED]	<p>„Do tej pory w Polsce nie były stosowane tego typu leki molekularnie ukierunkowane w (przedmiotowym) wskazaniu. Natomiast leczenie ewrolimusem jest rekomendowane w wytycznych europejskich (EMA) i amerykańskich (FDA) w leczeniu wysoko i średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.”</p>

Źródło: stanowiska eksperckie

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Poniżej przedstawiono Rekomendacje Prezesa AOTM i Stanowiska Rady Konsultacyjnej / Rady Przejrzystości dotyczące finansowania technologii lekowych stosowanych we wskazaniu zbliżonym do przedmiotowego lub technologii lekowych zawierających przedmiotową substancję czynną:

Tab. Dotychczas wydane rekomendacje i stanowiska we wnioskowanym wskazaniu (guzy neuroendokrynnie trzustki):

Substancja czynna	Rekomendacja
<p>Sunitynib (Sutent®)</p>	<p>Rekomendacja nr 20/2012 z dnia 28 maja 2012r. 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 neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania (...). 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.”</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 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 neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywnykosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach programu chemioterapii niestandardowej”.</p>

Tab. Dotychczas wydane rekomendacje Prezesa AOTM i uchwały Rady Konsultacyjnej dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus:

Substancja czynna*	Rekomendacja
Ewerolimus (Certican®)	Rekomendacja nr 89/2011 z dnia 5 grudnia 2011r. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepów nerek lub serca , u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®) ”. Prezes Agencji uważa za wskazane wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania – inhibitorów kinazy mTOR (ang. the mammalian Target Of Rapamycin). Inhibitory sygnału proliferacji (tu: ewerolimus) stanowią alternatywę wobec leku hamującego proliferację limfocytów (np. nietolerancja mykofenolanów) lub inhibitora kalcyneuryny (nefrotoksyczność). Znajdują zastosowanie m.in. w schematach czterolekowych wykorzystywanych u chorych po przeszczepie np. nerki oraz pacjentów większego ryzyka immunologicznego, a wytyczne KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zalecają, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej.

* Rekomendacje Prezesa AOTM wydane dla przedmiotowej technologii (produktu leczniczego Afinitor) przedstawiono w punkcie 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Pismem Pana Marka Twardowskiego, Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 9 grudnia 2009 r. znak: MZ-PL-460-8365-141/GB/09, zlecono przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, tj.:

- wykorzystanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **octreotidum (Sandostatin® , Sandostatin Lar®)** w leczeniu hormonalnie czynnych guzów żołądka, jelit i trzustki na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych;
- wykorzystanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną **lanreotidum (Somatuline Autogel®)** w leczeniu guzów neuroendokrynnych na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem Pana Jakuba Szulca Sekretarza Ministerstwa Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2012 r. znak: MZ-PL-460-14444-3/GB/12, MZ wycofano zlecenia dotyczące obu ww. substancji.

Źródło: Korespondencja MZ; www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

Tab. Kluczowe argumenty przemawiające za finansowaniem przedmiotowej technologii ze środków publicznych wg stanowisk ekspertów.

Ekspert	Stanowisko eksperta - argumenty „za”
[REDAKTOWANE]	„Udowodniona skuteczność w badaniu III fazy (wydłużenie czasu do progresji)” (Yao 2011)
[REDAKTOWANE]	<p>„05/05/2011r. amerykańska organizacja FDA zaaprobowała ewerolimus w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych miejscowo zaawansowanych lub z przerzutami u pacjentów, u których doszło do progresji choroby. Aprobata amerykańskiej FDA, a następnie europejskiej EMEA uzyskano w oparciu o wyniki międzynarodowego badania randomizowanego III fazy (...) RADIANT-3, przeprowadzonego na grupie 410 chorych (...).</p> <p>(..) Wyniki badania rejestracyjnego opublikowanego przez Yao i wsp. w New England of Medicine 10/02/11 świadczą o wysokiej skuteczności terapii ewerolimusem we wszystkich analizowanych podgrupach (niezależnie od wcześniejszej terapii analogami somatostatyny, leczenia cytostaticznego jak również w grupie nie otrzymującej uprzednio terapii stanowiącej 40% populacji chorych, którzy wzięli udział w badaniu.</p> <p>Leczenie ewerolimusem ma potwierdzoną skuteczność i jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego u chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka nerki. W związku z tym znany jest nam profil bezpieczeństwa i tolerancji leku.”</p>

Źródło: stanowiska eksperckie

Tab. Kluczowe argumenty przemawiające przeciw finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych wg stanowisk ekspertów.

Ekspert	Stanowisko eksperta - argumenty „przeciw”
[REDAKTOWANE]	<p>„Brak informacji, w którym momencie należy włączyć leczenie – bezpośrednio po rozpoznaniu?, w chwili progresji? Brak udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite”</p>
[REDAKTOWANE]	<p>„Leczenie ewerolimusem <u>nie powinno</u> być prowadzone u chorych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - z nisko zróżnicowanymi nowotworami i rakami neuroendokrynnymi trzustki pNET/C G3 (wysoki stopień złośliwości) – według klasyfikacji WHO z 2010r. – w tej grupie leczeniem z wyboru powinna być chemioterapia. - z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki pNET (o niskim stopniu złośliwości G1 i pośrednim stopniu złośliwości G2) w stadium zaawansowania CS IV z przerzutami ograniczonymi wyłącznie do wątroby, u których możliwe jest przeprowadzenie doszczętniej resekcji guza pierwotnego i zmian wtórnych w wątrobie (tzn: pankreatoduodenektomia z metastazektomią- zabieg radykalny R0) - u chorych z zaawansowanym wysoko zróżnicowanym pNET (G1) i nieresekcyjnymi przerzutami, którzy nie wykazują żadnych objawów choroby. Jeśli przez dłuższy czas stwierdza się u nich stabilną chorobę monitorowaną co 3 miesiące markerami biochemicznymi oraz badaniami obrazowymi można wstrzymać się z leczeniem celowanym ewerolimusem do czasu istotnej klinicznie progresji choroby (Rekomendacja NCCN 2012) - u chorych z de novo rozpoznany guzem neuroendokrynnym trzustki pNET, u których nie wykorzystano standardowych metod leczenia w postaci chirurgii, analogów somatostatyny – gdyż w chwili obecnej brak jest mocnych dowodów z randomizowanych badań III fazy odnośnie skuteczności tego typu leczenia w pierwszej linii leczenia z wyjątkiem wyselekcjonowanych przypadków (opinia ekspertów w czasie międzynarodowego Kongresu ENETS 7-9.03.2012, Kopenhaga) - nie powinno się kwalifikować do leczenia ewerolimusem chorych z zaawansowanym lub przerzutowym guzem trzustki bez uprzedniego potwierdzenia histopatologicznego guza pNET oraz bez odpowiednich badań immunohistochemicznych uwzględniających między innymi indeks proliferacyjny Ki67, chromograninę, synaptofizynę.”

Źródło: stanowiska eksperckie

Tab. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ewerolimus w przedmiotowym wskazaniu

Ekspert	Stanowiska własne ekspertów
[REDAKTOWANE]	„Stosowanie leku w w/w wskazaniu powinno być finansowane ze środków publicznych.”
[REDAKTOWANE]	<p>„Finansowanie terapii inhibitorem kinaz tyrozynowych – ewerolimusem powinno odbywać się ze środków publicznych w ramach dostępu do leku w programie lekowym lub tzw katalogu substancji czynnych w ramach świadczeń zdrowotnych w trybie procedury jednodniowej leczenia szpitalnego, a w uzasadnionych przypadkach klinicznych w lecznictwie zamkniętym, w zależności od stanu chorego. Leczenie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarzy onkologów, po uprzednim wykonaniu niezbędnych badań kwalifikujących chorego do tego typu terapii. Zgodnie z zasadami postępowania onkologicznego powinno być prowadzone monitorowanie odpowiedzi na leczenie oraz ocena działań niepożądanych ze względu na bezpieczeństwo chorego. Dawkowanie oraz sposób przyjmowania leku powinny być ustalane przez lekarza prowadzącego podczas kolejnych wizyt kontrolnych co 28 dni, na podstawie objawów klinicznych, oceny tolerancji leczenia, jak również skuteczności prowadzonej terapii i oczywiście zgodnie z charakterystyką produktu.</p> <p>Przy obecnie prowadzonym sposobie refundacji terapia ewerolimusem u chorych z pNET odbywa się wyłącznie w ramach programu terapii niestandardowej, w oparciu o posiadany przez dany oddział szpitalny kontrakt z NFZ. Możliwości dostępu do leku są bardzo utrudnione z uwagi na różne ograniczenia finansowe poszczególnych Oddziałów NFZ. Nierówny dostęp do leczenia ewerolimusem na terenie kraju oraz długotrwałe procedury związane z uzyskaniem zgody NFZ na refundację leczenia w ramach terapii niestandardowej istotnie ograniczają pacjentom równy dostęp do tego świadczenia. Powoduje to nieuzasadnioną migrację chorych między województwami celem dotarcia do najbardziej „przyjaznego” dla pacjenta Oddziału NFZ. Poza tym czas oczekiwania na aprobatę wniosku (od 4-8 tygodni) jest często niedopuszczalnie długi z punktu widzenia chorego z uogólnioną chorobą nowotworową, u którego lekarz widzi uzasadnienie do zastosowania terapii ewerolimusem. Opóźnienie leczenia może skutkować suboptymalnym efektem terapii.”</p>

Źródło: stanowiska eksperckie

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. Odnalezione wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe dotyczące ewerolimusu w pNET.

Kraj	Instytucja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Wytyczne kliniczne				
Europa	ENETS	2012	pozytywna	I lub II linia leczenia
Stany Zjednoczone	NCCN	2012	pozytywna	-
Polska	PUO	2011	-	-
Francja	Prescrire	2012	„nic nowego”	-
	FFCD/FNCLCC/GERCOR/SFCD/SFRO/SNFGE	2011	pozytywna	II linia leczenia
Holandia	CVZ	2011	pozytywna	wartość terapeutyczna sunitynibu porównywalna do ewerolimusu
Wielka Brytania	UKINTS	2011	pozytywna	-
Kraje nordyckie	Grupa ekspertów	2010	pozytywna	II i III linia leczenia
Rekomendacje finansowe				
Kanada	pCODR ERC	2012	pozytywna warunkowa	Poprawa efektywności kosztowej
Francja	HAS	2012	pozytywna	-
Szkocja	SMC	2012	pozytywna	-
Walia	AWMSG	2012	pozytywna	-
Anglia	NECDAG	2012	pozytywna	Program lekowy; korzyść w postaci PFS

4.1. Rekomendacje kliniczne

Europa, European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2012

Sunitynib i ewerolimus to nowe, celowane molekularnie terapie dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET. Jakkolwiek ewerolimus stanowi opcję terapeutyczną **po niepowodzeniu chemioterapii**, może także być rozpatrywany jako leczenie I linii w określonych przypadkach, jako alternatywa dla leczenia loko-regionalnego lub chemioterapii. W badaniu RADIANT-3 uczestniczyło 40% pacjentów wcześniej nieleczonych, a skuteczność terapii ewerolimusem była porównywalna do skuteczności w grupie pacjentów otrzymujących inne terapie. Jednakże wczesne i nieselektywne zastosowanie terapii ewerolimusem **nie jest zalecane** ze względu na brak danych dotyczących toksyczności długoterminowej.

Źródło: ENETS 2012

Europa, European Society of Medical Oncology (ESMO) 2012

Rekomendacja ESMO wspomina o zarejestrowanym w oparciu o wyniki badań III fazy wskazaniu dla ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu pNET. Zgodnie z przedstawionym w zaleceniach algorytmem leczenia ewerolimus i sunitynib stosuje się u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67 2-20%.

Źródło: ESMO 2012

Stany Zjednoczone, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2012

NCCN wymienia ewerolimus jako jedną z opcji terapeutycznych do rozważenia w leczeniu pacjentów z objawowym i nieoperacyjnym pNET, wykazujących od początku klinicznie istotne obciążenie guzem lub

pacjentów wykazujących klinicznie istotną progresję choroby². Ogółem uwzględnia się następujące terapie: sunitynib lub ewerolimus, chemioterapia cytotoksyczna, oktreotyd.

Źródło: NCCN 2012

Polska, Polska Unia Onkologii (PUO) 2011

W NEN rozważa się obecnie możliwość leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem.

Źródło: PUO 2011

Francja, Prescrire 2012

W porównaniu do placebo ewerolimus o 6 miesięcy wydłużał czas do potwierdzonego w badaniach radiologicznych pogorszenia lub śmierci, jednakże pacjenci doświadczali często poważnych działań niepożądanych. U pacjentów z postępującym, wysoko lub średnio zróżnicowanym pNET nieoperacyjnym bądź z przerzutami żadna z dostępnych chemioterapii cytotoksycznych nie wydłuża całkowitego czasu przeżycia, a wszystkie metody leczenia prowadzą do istotnych działań niepożądanych. Prescrire określa terapię ewerolimusem jako „nic nowego”. Porównanie pośrednie z sunitynibem (dowód o bardzo niskiej wiarygodności) wskazuje na większe ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych. W przedmiotowym wskazaniu Prescrire zaleca leczenie wspomagające zamiast narażania pacjentów na działania niepożądane terapii cytotoksycznej, w tym ewerolimusu.

Źródło: Prescrire 2012

Francja, 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) 2011

Ewerolimus (10 mg/j) zaleca się w leczeniu II linii wysoko zróżnicowanych neuroendokrynnych nowotworów dwunastnicy i trzustki z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo zastosowania leczenia objawowego i/lub znacznych przerzutów do wątroby (>30-50%) i/lub z przerzutami do kości³.

Źródło: FFCD 2011

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ) 2011

CVZ wskazuje na porównywalną terapeutyczną wartość sunitynibu i ewerolimusu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją. Porównanie pośrednie pomiędzy sunitynibem i ewerolimusem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści pod względem PFS w porównaniu do placebo. Jednocześnie CVZ podkreśla ograniczone doświadczenie w stosowaniu ewerolimusu, podczas gdy doświadczenie z sunitynibem uznaje za wystarczające.

Źródło: CVZ 2011

Wielka Brytania, UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society (UKINTS) 2011

U pacjentów niekwalifikujących się do leczenia chirurgicznego celem terapii jest zmniejszenie objawów choroby, utrzymanie jakości życia oraz -jeśli to możliwe- przedłużenie przeżycia całkowitego. W tej grupie pacjentów możliwe jest zastosowanie analogów somatostatyny, terapii biologicznej, terapii radionuklidami, leczenia loko-regionalnego, w tym ablacji i embolizacji, oraz chemioterapii. Chemioterapię stosuje się w przypadku pNET nieoperacyjnych i przerzutowych oraz w pNET słabo zróżnicowanych i niektórych pNET wysokiego stopnia lub o agresywnym przebiegu. **Sunitynib lub ewerolimus mogą być stosowane** u pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub przerzutowymi), postępującymi (radiologicznie

² kategoria rekomendacji 2A (na podstawie dowodów naukowych o mniejszej wiarygodności; NCCN jednogłośnie osiągnęło konsensus w sprawie zasadności stosowania terapii w przedmiotowym wskazaniu).

³ poziom rekomendacji: A (nie podano wyjaśnienia).

potwierdzona progresja choroby w czasie 12 miesięcy), dobrze zróżnicowanymi pNET (poziom dowodów: 1, Kategoria rekomendacji: A) ⁴. W oparciu o dostępne dane niemożliwe jest wydanie rekomendacji dotyczącej leczenia sekwencyjnego, aktywności w nowotworach wyższego stopnia (np. słabo zróżnicowanych), łączenia ewerolimusu i sunitynibu z innymi opcjami terapeutycznymi oraz zastosowania ewerolimusu i sunitynibu w innych stadiach choroby (np. w leczeniu adjuwantowym). Jeśli jest to możliwe, pacjenci z NET powinni być włączani do badań klinicznych nowych terapii.

Źródło: UKINTS 2011

Kraje nordyckie, grupa ekspertów, 2010

Sunitynib (i ewerolimus) stanowią opcję terapeutyczną w II i III linii leczenia pacjentów z pNET.

Źródło: Nordic 2010

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych ⁵.

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS) 2012

HAS rekomenduje finansowanie (100%) ze środków publicznych produktu Afinitor w przedmiotowym wskazaniu, jednakże podkreśla niewielką korzyść z terapii (skuteczność kliniczną w postaci przeżycia wolnego od progresji i brak wpływu na przeżycie całkowite) w odniesieniu do ceny. Lek finansowany będzie w lecznictwie szpitalnym i wymaga szczególnej kontroli podczas terapii. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów wpływ na system ochrony zdrowia będzie niewielki, brak jest też istotnych korzyści dla zdrowia publicznego. Ewerolimus stosuje się w II linii, po niepowodzeniu standardowej terapii (opartej na antracyklinach: doksorubicynie i streptozocynie), a także w I linii, szczególnie u pacjentów z chorobami współistniejącymi, u których chemioterapia nie jest możliwa. HAS podkreśla istnienie terapii alternatywnych. W czasie 2 lat dane z Rejestru wysoko zróżnicowanych i nieoperacyjnych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów pozwolą na porównanie skuteczności ewerolimusu w odniesieniu do innych terapii.

Źródło: HAS 2012

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC) 2012

SMC rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Afinitor w przedmiotowym wskazaniu: w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Ewerolimus wykazał skuteczność w odniesieniu do placebo u pacjentów otrzymujących leczenie wspomagające. Jednocześnie SMC podkreśla, iż terapia ewerolimusem prowadzi do stabilizacji choroby, a nie do wyleczenia; leczenie może być długoterminowe. Nieznany jest wpływ terapii na jakość życia, tymczasem nawet pacjenci z zaawansowanymi pNET i progresją mogą wykazywać bardzo dobrą jakość życia aż do późnych stadiów choroby – stąd decyzje dotyczące leczenia należy podejmować z uwzględnieniem działań niepożądanych. Ewerolimus i sunitynib wykazują inny profil bezpieczeństwa, stąd eksperci kliniczni SMC widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. Jakkolwiek aktualne wytyczne kliniczne sugerują, iż sunitynib lub ewerolimus mogą być stosowane w przedmiotowym wskazaniu, zaleca się, aby pacjenci z pNET włączani byli do badań klinicznych nowych produktów leczniczych.

Źródło: SMC_2012

⁴ poziom dowodów 1, stopień rekomendacji A (nie podano wyjaśnienia).

⁵ Produkt leczniczy Afinitor w przedmiotowym wskazaniu będzie stanowił przedmiot obrad australijskiego Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) w listopadzie 2012r.

Walia, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) 2012

AWMSG **rekomenduje finansowanie** ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami, wysoko lub średnio zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów z progresją choroby. Zasadność rekomendacji zostanie poddana ponownej ocenie w 2015r.

Źródło: AWMSG 2012

Anglia, North of England Cancer Drug Approvals Group (NECDAG) 2012

We wrześniu 2012 brytyjska NECDAG wydała pozytywną decyzję dotyczącą finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym, zaawansowanym pNET, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po terapii anty-VEGF. Zatwierdzono zastosowanie ewerolimusu jako II linii leczenia po terapii analogami somatostatyny. Po terapii ewerolimusem nie będzie możliwości zastosowania sunitynibu. Ze względu na zróżnicowany profil bezpieczeństwa leków (główne działania niepożądane ewerolimusu to: wysypka, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i zapalenie płuc; w przypadku sunitynibu – neutropenia, nadciśnienie, zmęczenie, biegunka, mdłości, wymioty i złuszczenie skóry) są one różnie tolerowane. NECDAG zatwierdził finansowanie ewerolimusu w ramach Cancer Drug Fund⁶ (ze względu na negatywną decyzję dotyczącą standardowego finansowania w ramach NHS w związku z brakiem efektywności kosztowej). Oszacowanie efektywności kosztowej (QALY > £30 000) oparto o wyniki badania RADIANT-3 i RADIANT-1. NECDAG podkreśla zacząć korzyść z terapii w postaci PFS. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólny koszt dla budżetu jest akceptowalny.

Źródło: NECDAG 2012

Kanada, pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pCODR ERC) 2012

pCODR **rekomenduje finansowanie** ewerolimusu (Afinitor) u pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, wysoko lub średnio zróżnicowanym pNET albo pNET z przerzutami **pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej terapii**. Przy uwzględnieniu ceny leku proponowanej przez producenta terapia nie jest efektywna kosztowo. Do leczenia kwalifikują się pacjenci w dobrym stanie ogólnym (PS ≤2). Terapię należy kontynuować aż do progresji choroby. pCODR podkreśla korzyść kliniczną w postaci dłuższego przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otrzymujących ewerolimus w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Brak jest dowodów potwierdzających skuteczność i efektywność kosztową terapii sekwencyjnej inhibitorem kinazy tyrozynowej i inhibitorem mTOR (brak rekomendacji dla zastosowania ewerolimusu po niepowodzeniu leczenia sunitynibem), natomiast w przypadku nietolerancji zaleca się ich zamienne stosowanie w I linii leczenia. pCODR podkreśla, iż liczba pacjentów z pNET jest niewielka.

Źródło: pCODR 2012

⁶ Szczegółowe informacje dotyczące finansowania w ramach Cancer Drug Fund – patrz punkt 5.4. niniejszego raportu.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie ewerolimus finansowany jest ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ): „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Tab. Aktualny stan finansowania ewerolimusu ze środków publicznych – wykaz leków dostępnych w ramach programu lekowego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	12 088,44	12 934,63	12 934,63	bezpłatne	0 zł
Afinitor, tabl., 10 mg		16 159,18	17 290,32	17 290,32		

¹ Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.10.

Źródło: Obwieszczenie MZ

Tab. Aktualny stan finansowania ewerolimusu ze środków publicznych – zarządzenia Prezesa NFZ

Nazwa TPZ	Kod Programu	Kod substancji czynnej PT	Substancje czynne stosowane w TPZ	Waga punktowa 2012 jednostki leku [pkt.][1 pkt =1 PLN]	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]
Leczenie raka nerki	03.0000.084.02	5.08.09.0000019	ewerolimus	1	5,8242
Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej *	03.0000.087.02	5.08.04.0000000	Chemioterapia niestandardowa	nd	nd

* Zarządzenie obowiązuje od 1 lipca 2012 roku do dnia 31 grudnia 2013 r.

Źródło: Załącznik do zarządzenia nr 42/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 lipca 2012 r., Załącznik do zarządzenia nr 28/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. 1 pkt. = 10 PLN.

Tab. Aktualny stan finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej – dane NFZ przekazane pismem z dnia 5.06.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0223/4/14767/TC.

Rok	Ewerolimus – finansowanie w TPZ chemioterapii niestandardowej wg danych NFZ		
	Liczba unikalnych numerów PESEL – leczenie nowotworu trzustki (rozpoznanie)	Liczba unikalnych numerów PESEL (rozpoznanie)	Wartość zgód ¹ [mln PLN]
2009	0	15 (C64)	0,337
2010	0	289 (C64, D33.0)	20,917
2011	7 (C25, C25.1, C25.4, C25.8)	416 (C64, D33.0, D33.1)	23,680 ²
2012 ³	5 (C25, C25.1, C25.2, C25.4, C25.8)	124 (C64, C50.1, C75.9)	4,477

¹ Struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz Komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do numeru PESEL, któremu udzielono świadczenia;

² Wg sprawozdania z działalności NFZ za 2011 rok ewerolimus jest jedną z 10 substancji generujących najwyższy koszt w chemioterapii niestandardowej.

³ Dane dotyczą okresu do maja 2012

C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, D33.0 - Nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe), D33.1 - Nowotwór niezłośliwy (mózg, podnamiotowe), C25 - Nowotwór złośliwy trzustki, C25.1- Nowotwór złośliwy (trzon trzustki), C25.2 - Nowotwór złośliwy (ogon trzustki), **C25.4 - Nowotwór złośliwy (część wewnątrzwydzielnicza trzustki)**, C25.8- Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice trzustki), C50.1 - Nowotwór złośliwy (centralna część sutka), C75.9 - Nowotwór złośliwy (gruczoł wydzielania wewnętrznego, nie określony)

Źródło: Korespondencja NFZ, Sprawozdanie z działalności NFZ za 2011 rok

Źródło: APD

5.3. Finansowanie innych technologii stosowanych w przedmiotowym wskazaniu

SUNITYNIB

Aktualnie sunitynib finansowany jest ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego (TPZ): „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” oraz „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48).

Tab. Aktualny stan finansowania sunitynibu ze środków publicznych – wykaz leków dostępnych w ramach programu lekowego

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps.	5 340,36	5 714,19	5 714,19	bezpłatne	0 zł
Sutent, kaps. twarde, 25 mg		10 680,72	11 428,37	11 428,37		
Sutent, kaps. twarde, 50 mg		21 361,45	22 856,75	22 856,75		

¹ Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji: B.3.; B.10.

Źródło: Obwieszczenie MZ

Tab. Aktualny stan finansowania sunitynibu ze środków publicznych w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej – dane NFZ przekazane pismem z dnia 5.06.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0223/4/14767/TC.

Rok	Sunitynib – finansowanie w TPZ chemioterapii niestandardowej wg danych NFZ		
	Liczba unikalnych numerów PESEL – leczenie nowotworu trzustki (rozpoznanie)	Liczba unikalnych numerów PESEL (rozpoznanie)	Wartość zgód ¹ [mln PLN]
2009	0	510 (C15.9, C16.2, C16.6, C16.8, C16.9, C17, C17.1, C17.2, C17.8, C17.9, C18, C26.0, C41.4, C48, C48.0, C48.1, C48.8, C.49.2, C49.4, C49.8, C64)	28,921
2010	0	214 (C16.8, C16.9, C17.2, C17.8, C41.4, C48.0,	7,928

		C.49.2, C49.3, C49.4, C49.5, C.49.9, C64)	
2011	6 (C25, C25.4, C25.9)	40 (C17.8, C41.4, C49.0, C49.2, C49.3, C64)	2,999
2012 ²	4 (C25, C.25.9)	17 (C41.4, C49.1, C49.2, C64)	0,710

¹ Struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz Komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do numeru PESEL, któremu udzielono świadczenia; ² Dane dotyczą okresu do maja 2012

C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C25 - Nowotwór złośliwy trzustki, **C25.4 - Nowotwór złośliwy (część wewnątrzwydzielnicza trzustki)**, C25.9- Nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona), C15.9 - Nowotwór złośliwy (przełyk, nie określony), C16.2 - Nowotwór złośliwy (trzon żołądka), C16.6 - Nowotwór złośliwy (krzywizna większa żołądka, nie określona), C16.8 - Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice żołądka), C16.9 - Nowotwór złośliwy (żołądek, nie określony); C17 - Nowotwór złośliwy jelita cienkiego, C17.1 - Nowotwór złośliwy (jelito czcze), C17.2 - Nowotwór złośliwy (jelito kręte), C17.8 - Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice jelita cienkiego), C17.9 - Nowotwór złośliwy (jelito cienkie, nie określone), C18 - Nowotwór złośliwy jelita grubego, C26.0 - Nowotwór złośliwy (przewód pokarmowy, część nie określona), C41.4 - Nowotwór złośliwy (kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna), C48 - Nowotwór złośliwy przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej, C48.0 - Nowotwór złośliwy (przestrzeń zaotrzewnowa), C48.1 - Nowotwór złośliwy (określona część otrzewnej), C48.8 - Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej), C49.0 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i inne tkanki miękkie głowy, twarzy i szyi), C49.1 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem), C49.2 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem), C49.3 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej), C49.4 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka brzucha), C49.5 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka miednicy), C49.8 - Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice tkanki łącznej i tkanki miękkiej), C49.9 - Nowotwór złośliwy (tkanka łączna i tkanka miękka, nie określone)

Źródło: Korespondencja NFZ

ANALOGI SOMATOSTATYNY

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. następujące produkty lecznicze: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg; Sandostatin 50 µg/ml, 100 µg/ml, Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg finansowane są w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: „Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych”.

Tab. Aktualny stan finansowania lanreotydu i oktreatydu ze środków publicznych w zakresie wskazań pozarejestacyjnych

Nazwa, postać i dawka leku*	Zawartość opakowania	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz	2703,73	2951,68	2459,9	ryczałt	494,98
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg		3604,62	3930,73	3689,84		244,09
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg		4514,86	4919,79	4919,79		4,27
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	37,8	50,72	50,72	ryczałt	3,2
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml		48,6	66,28	66,28		3,2
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	4320	4708,68	4708,68		ryczałt
Sandostatin LAR,		2160	2368,59	2354,34	17,45	

proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg						
--	--	--	--	--	--	--

Źródło: Obwieszczenie MZ

Produkty lanreotydu oraz oktreotydu znajdują się również w katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Tab. Ceny produktów leczniczych lanreotydu i oktreotydu w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów.

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Wielkość /jednostka	Wycena Punktowa 2012 Jednostki leku [pkt]	Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych
5.08.03.0000453	Lanreotidum	inj	60 mg	307,2	120 mg
5.08.03.0000454	Lanreotidum	inj	90 mg	409,16	120 mg
5.08.03.0000455	Lanreotidum	inj	120 mg	512,178	120 mg
5.08.03.0000452	Lanreotidum	inj	30 mg	286,845	120 mg
5.08.03.0000451	Octreotidum	inj	10 mg	309,774	30 mg
5.08.03.0000450	Octreotidum	inj	20 mg	414,316	30 mg
5.08.03.0000449	Octreotidum	inj	30 mg	506,26	30 mg

Źródło: Zarządzenie Nr 34/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 czerwca 2012 r.

W poniższej tabeli przedstawiono wyceny substancji czynnych znajdujących zastosowanie w chemioterapii pacjentów w przedmiotowym wskazaniu.

Tab. Wyceny substancji czynnych stosowanych w chemioterapii pacjentów w przedmiotowym wskazaniu.

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Wielkość /jednostka	Wycena Punktowa 2012 Jednostki leku [pkt]	Maksymalna dawka dzienna zaakceptowana przez Konsultantów Krajowych
5.08.03.0000377	Fluorouracilum	inj	1 mg	0,0016	2600mg/m ²
5.08.03.0000371	Doxorubicinum	inj	1 mg	0,0989	75 mg/m ²
5.08.03.0000361	Cisplatinum	inj	1 mg	0,0991	120 mg/m ²
5.08.03.0000356	Carboplatinum	inj	1 mg	0,0513	800 mg/m ²
5.08.03.0000374	Etoposidum	inj	1 mg	0,017	2000 mg/m ²
5.08.03.0000437	Etoposidum	p.o.	1 mg	0,0119	240 mg/m ²

Źródło: Zarządzenie nr 61/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 12 października 2012 r., Zarządzenie nr 13/2012/DGL

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

W celu określenia skuteczności (efektywności) klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny: [REDAKTOWANE] 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, Kraków, wrzesień 2012, w tym wykonano wyszukiwania własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library.

Podmiot odpowiedzialny przedłożył również następujący dokument: [REDAKTOWANE], 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, Kraków, wrzesień 2012.

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

EVE + BSC vs. PLC + BSC

Tab. Metodologia analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny (porównanie bezpośrednie).

Autorzy i rok analizy	Cel opracowania	Data wyszukiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Liczba włączonych dowodów naukowych
[REDAKTOWANE] (Centrum HTA), wrzesień 2012	określenie efektów klinicznych (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w porównaniu do wybranych komparatorów	11.09.12	[REDAKTOWANE]	<p>1 RCT III fazy RADIANT-3: Yao 2011 + 16 doniesień w postaci abstraktów, prezentacji i danych z bazy ClinicalTrials.gov i bazy wyników firmy Novartis</p> <p>5 badań I-II fazy (13 doniesień) bez grupy kontrolnej lub oceniających EVE w skojarzeniu z innymi lekami</p> <p>Dodatkowe badania włączone do analizy bezpieczeństwa: RADIANT-2 (RCT III fazy), opisy przypadków</p>

Tab. Metodologia badania RADIANT-3 włączonego do AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

Badanie	Populacja	Porównywanie interwencje	Liczebność populacji	Czas trwania badania / leczenia	Oceniane punkty końcowe
Międzynarodowe (18 krajów), wieloośrodkowe (82 ośrodki), randomizowane	EVE+BSC vs PLC+BSC Mediana wieku: 58 lat [23-87] vs 57 lat [20-	EVE (10 mg/dobę p.o.) + BSC vs PLC + BSC ³	N=410 n=207 (EVE+BSC) n=203 (PLC+BSC)	Mediana follow-up: 17 miesięcy ⁴ Mediana EVE + BSC: 8,79 m-ca (zakres: 0,25;	<ul style="list-style-type: none"> • PFS (ocena badacza i komitetu centralnego), • Zmiana wielkości

badanie podwójnie zaślepienie ¹ , III fazy Sponsor: Novartis Typ: IIA. Analiza ITT (skuteczność), PP (bezpieczeństwo) Skala Jadad: 4/5.	82]. Typ nowotworu ² : >80% wysoko zróżnicowany, ≥ 15% średnio zróżnicowany. Wcześniejsze leczenie: chemioterapia 50% vs 50%; radioterapia 23% vs 20%, analogi somatostatyny 49% vs 50%			27,47) Mediana PLC+BSC= 3,74 (zakres: 0,01; 27,47)	guza, • OS, • Obiektywna odpowiedź na leczenie, • Czas trwania odpowiedzi, • Bezpieczeństwo
Kryteria włączenia			Kryteria wyłączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • ≥ 18 r.ż.; • wysoko lub średnio zróżnicowany, zaawansowany (nieoperacyjno 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 			<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, • jakkolwiek ciężka lub niekontrolowana choroba, • wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR • przyjmowanie glukokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych przez długi czas. 		

¹ po stwierdzeniu progresji choroby 73% pacjentów przyjmujących wcześniej placebo otrzymało ewerolimus (cross-over; terapię ewerolimusem kontynuowano bez zaślepienia)

² w tym 24% pacjentów rozpoznaniem guza wydzielającego: gastrynę, glukagon, insulinę, somatostatynę, VIP.

³ Dopuszczano 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 5mg dziennie lub 5mg 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,

⁴ Okres obserwacji objęty publikacją Yao 2011 to 17 miesięcy. Dane dla dłuższego okresu obserwacji opublikowane w źródłach o mniejszej wiarygodności (abstrakty Strosberg 2011, Lombard-Bohas 2011).

EVE – ewerolimus, BSC – najlepsze leczenie wspomagające, PLC – placebo, RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) – kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych

Tab. Definicja punktów końcowych ocenianych w badaniu RADIANT-3

Punkt końcowy ¹	Definicja / Opis
Przeżycie wolne od progresji (PFS) ³	Czas od randomizacji do pierwszych objawów progresji choroby ocenionej zgodnie z kryteriami RECIST przez badacza lub zgonu 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 przeciwnowotworowej². • Wystąpienia zdarzenia przy braku ≥2 wcześniejszych wyników oceny, dane cenzorowano do daty ostatniej prawidłowej oceny. • Braku jakiegokolwiek oceny nowotworu poza badaniem wstępnym, dane cenzorowano do dnia randomizacji.
Całkowite przeżycie (OS) ³	Czas od randomizacji do wystąpienia zgonu jakiegokolwiek przyczyny.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (OR)	Odpowiedź na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie, stabilizacja choroby, progresja choroby) oceniona wg kryteriów RECIST ver.1.0 przez badacza oraz centralnie. W przypadku niezgodności oceny dokonywał Komitet Centralny. Za potwierdzoną odpowiedź uznawano taką, która utrzymywała się ≥ 4 tygodnie.
	% zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.
Bezpieczeństwo	Działania niepożądane wg NCI-CTC (3.0), parametry biochemiczne i hematologiczne ³ , badanie fizykalne i ocena funkcji życiowych u pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku i u których dokonano ≥ 1 oceny.

¹ Wg publikacji Yao 2011.

² W punkcie odcięcia dla analizy przedstawionej w publikacji Yao 2011 terapię kontynuowało 23% pacjentów otrzymujących ewerolimus i 13% pacjentów otrzymujących placebo;

³ Szczegółowe punkty końcowe, dla których wyniki przedstawiono wyłącznie w źródłach o mniejszej wiarygodności to: zmiana stężenia biomarkerów choroby nowotworowej trzustki, wskaźnik 3, 6, 12 i 24-PFS, wskaźnik 3, 6, 12 i 24-OR, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych niezależnych od związku z zastosowanym leczeniem

Tab. Skrócona charakterystyka badań o niższej wiarygodności oraz badań oceniających ewerolimus w skojarzeniu z innymi lekami.

Badanie ¹	Charakterystyka	Populacja	Interwencje	Główne punkty końcowe	Uwagi / Źródło
RADIANT-1	Międzynarodowe (11 krajów), wieloośrodkowe (36 ośrodków), nRCT II fazy, bez zaślepienia NOS: nie dotyczy	Pacjenci z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi pNET, z progresją choroby po zastosowaniu wcześniejszego leczenia	EVE (N=115) vs EVE + oktreotyd LAR (N=45)	PFS, OS, OR, bezpieczeństwo	Yao 2010, Yao 2011 + 4 doniesienia o mniejszej wiarygodności
MDACC US-52	Badanie kliniczne II fazy, nRCT, jednoośrodkowe, bez zaślepienia i grupy kontrolnej NOS: nie dotyczy	Pacjenci z LGNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami (43% i 53% pacjentów z pNET).	EVE 5 mg + oktreotyd LAR (N=30), EVE 10 mg + oktreotyd LAR (N=30)	PFS, OS, OR, bezpieczeństwo	Yao 2008, Yao 2011 + 2 doniesienia o mniejszej wiarygodności
RADIANT-2	Międzynarodowe RCT III fazy, wieloośrodkowe, podwójnie zamaskowane, badanie <i>superiority</i> ; podtyp IIA, Jadad: 5, sponsor: Novartis Pharmaceuticals	Pacjenci z LGNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami (rakowiaki); 5% vs 7% pacjentów z pNET	EVE 10mg + oktreotyd LAR 30 mg 1x/28 dni (N=216), Vs. PLC + oktreotyd LAR 30 mg 1x/28 dni (N=213)	PFS, OS, OR, bezpieczeństwo	Pavel 2011 + 13 doniesień o mniejszej wiarygodności; badanie rejestracyjne, lek nie został dopuszczony do obrotu w tym wskazaniu

¹ W niniejszym raporcie uwzględniono wyłącznie dostępne w postaci pełnej publikacji badania dotyczące zastosowania ewerolimusu w skojarzeniu z/ w porównaniu do interwencji stosowanych w Polsce w przedmiotowym wskazaniu. Inne badania odnalezione przez podmiot odpowiedzialny dotyczyły: podania ewerolimusu w skojarzeniu z pasyrytydem, temozolomidem.

EVE + BSC vs SUN + BSC

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano pierwotnych badań klinicznych (randomizowanych lub badań o niższej wiarygodności z grupą kontrolną) porównujących bezpośrednio lub

pozwalających na pośrednie porównanie ewerolimusu z aktywnym komparatorem w analizowanym wskazaniu. W związku z tym w AEK przedstawiono:



Ze względu na fakt, iż skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w tym wskazaniu stanowiło już przedmiot analizy przeprowadzonej przez AOTM (Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2011; patrz punkt 2.3.2.6 niniejszego raportu) wyników tych nie przedstawiono w niniejszym raporcie.

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytocznymi

Analiza efektywności klinicznej (AEK) dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytocznymi Oceny Technologii Medycznych.

Ograniczenia badania RADIANT-3:

- Sposób zaprojektowania badania RADIANT-3 (możliwość cross-over dla pacjentów otrzymujących placebo) utrudnia ocenę przeżycia całkowitego.
- W publikacji Yao 2011 przedstawiono wyniki pierwotnej analizy po wystąpieniu 274 zdarzeń PFS (u 53% [109/207] pacjentów otrzymujących EVE+BSC i 81% [165/203] pacjentów z grupy PLC+BSC) przy medianie follow-up wynoszącej 17 miesięcy. Cenzorowano dane 47% (98/207) pacjentów z grupy EVE+BSC oraz 19% (38/203) pacjentów z grupy PLC+BSC. Brak jest obecnie pełnotekstowych publikacji dla dłuższego okresu follow-up, odnaleziono wyłącznie doniesienia w postaci abstraktów i prezentacji.

Tab. Przeżycie całkowite w badaniu RADIANT-3

Punkt odcięcia dla analizy	Okres follow-up	Mediana OS	HR (95% CI)	p	Odsetek pacjentów w cross-over	źródło
28-02-2010	17 miesięcy	Nie osiągnięta	1.05 (0.71, 1.55)	0.594	73%	Yao 2011
03-06-2010	20,1 miesiąca	bd	0.99 (0.68, 1.43)	-	bd	EMA 2011; abstrakt Lombard-Bohas 2011 abstrakt Strosberg 2011
23-02-2011	40 miesięcy	EVE – nie osiągnięta PLC – 36,6 miesięcy	0.89 (0.64, 1.23)	-	85%	

źródło: SMC 2012, http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500115282.pdf

- W badaniu RADIANT-3 nie oceniano jakości życia pacjentów.
- 40% pacjentów przyjmowało analogi somatostatyny.

Porównanie pośrednie:



Ograniczenia AEK przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny:

- Porównanie pośrednie opublikowano w postaci abstraktu. Jakkolwiek w dodatkowej prezentacji przekazanej przez podmiot odpowiedzialny przedstawiono metodykę i założenia porównania, założeń tych oraz ich ograniczeń nie opisano w AEK w sposób wyczerpujący.
- W przypadku nieistotnych statystycznie wyników porównania pośredniego dla bezpieczeństwa EVE vs. SUN nie przedstawiono żadnych danych liczbowych.
- Ze względu na brak dostępu do protokołu badania RADIANT-3, w tym wyników dla wyselekcjonowanej do porównania pośredniego populacji **nie była możliwa pełna ocena wiarygodności przedstawionych wniosków** przez analityka AOTM (w tym ocena prawidłowości zakresu porównania bezpieczeństwa przedmiotowych interwencji).
We wniosku złożonym do AWMSG (rekomendacja AWMSG 2012 stanowiła odniesienie autorów analiz przekazanych przez podmiot odpowiedzialny podczas przeprowadzanych walidacji) firma Novartis zaprezentowała dane źródłowe dla porównywanych grup oraz wyniki [redacted] z uwzględnieniem działań 3/4 stopnia. Danych tych nie uwzględniono w dokumentacji przedłożonej do AOTM. Przedstawione wyniki nie zmieniają wnioskowania z AEK podmiotu odpowiedzialnego.
- Odnaleziono następujące publikacje niewłączone do AEK podmiotu odpowiedzialnego:

⁷ W badaniu Yao 2011 uczestniczyli pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi pNET, w badaniu Raymond pacjenci z wysoko zróżnicowanymi pNET (w tym pacjenci ze wskaźnikiem Ki-67 5-10% oraz >10%; Ki-67 podano dla 72 pacjentów)

⁸ W populacji po dopasowaniu danych

- Lombard-Bohas 2011 (poster) – obserwacje dla dłuższego follow-up badania RADIANT-3. Wyniki przedstawione także w abstrakcie Strosberg 2011 uwzględnionym przez autorów analizy.
- Ito 2012 (publikacja pełnotekstowa, wyniki badania RADIANT-3 dla subpopulacji japońskiej, do AEK podmiotu odpowiedzialnego włączone w postaci abstraktu).

Źródło: AEK, ocena formalna, AWMSG 2012

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EVE+BSC vs PLC+BSC

W badaniu RADIANT-3 pierwszorzędownym punktem końcowym było PFS. Przedstawione poniżej wyniki obejmują okres do 28.02.2010 (dane cenzorowane). W niniejszym raporcie, w głównym zestawieniu nie przedstawiono szczegółowych wyników uwzględniających dłuższy okres obserwacji, ponieważ aktualnie nie są one dostępne w postaci pełno tekstowych publikacji, tylko – abstraktów i posterów (stan na dzień 17.10.2012 r.).

Tab. Wyniki badania RADIANT-3: PFS [wg tab. 3, 8, 9 i 10 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy	Parametr oceniany	Porównywane interwencje		HR (95% CI)	p
		EVE+BSC (N=207)	PLC+BSC (N=203)		
PFS (ocena badacza)	Liczba zdarzeń: progresja lub zgon [%] ⁹	109 [53]	165 [81]	0,35 (0,27; 0,45)	<0,001
	Mediana (miesiące) [95% CI]	11,0 [8,4; 13,9]	4,6 [3,1; 5,4]		
PFS (ocena Komitetu Centralnego)	Liczba zdarzeń: progresja lub zgon [%]	95 [46]	142 [70]	0,34 (0,26; 0,44)	<0,001
	Mediana (miesiące)	11,4 [10,8; 14,8]	5,4 [4,3; 5,6]		
PFS-18	Odsetek pacjentów - % [95% CI]	34 [26; 43]	9 [4; 16]	bd	bd
OS	Mediana (miesiące)	Nie osiągnięto ¹⁰		1,05 (0,71; 1,55)	0,59

⁹ Podmiot odpowiedzialny przedstawił także odrębne wyniki dla ryzyka wystąpienia zdarzeń związanych z przeżyciem wolnym od progresji choroby: zgonu lub progresji (wg tab. 9 z AEK) (źródło o mniejszej wiarygodności). Zastosowanie EVE+BSC istotnie zmniejszyło ryzyko wystąpienia progresji choroby (RR=0,62 [0,51;0,75], NNT =5 w ocenie centralnego komitetu oceniającego). Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic (p>0,05) pomiędzy analizowanymi grupami w odniesieniu do ryzyka zgonu klasyfikowanego jako zdarzenie związane z przeżyciem wolnym od progresji choroby.

[źródło: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4703>]

¹⁰ W abstrakcie Lombard-Bohas 2011 dla follow-up 20,1 miesiący mediana OS wyniosła 36,6 miesiący w grupie PLC+BSC. Mediany w grupie EVE+BSC nie osiągnięto. HR wyniósł 0,89; 95% CI, 0,64-1,23.

W ww. badaniu wykazano **istotną statystycznie różnicę na korzyść EVE+BSC** w porównaniu z PLC+BSC **odnośnie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (HR=0,34 [0,26; 0,44], p<0,001). Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie EVE+BSC oraz 5,4 miesiąca w grupie PLC+BSC.

W analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów - w zależności od: wieku (<65 r.ż., ≥65 r.ż.); rasy (biała, inna niż biała); płci (żeńską, męską); stanu sprawności wg WHO (0, 1-2); wcześniejszego otrzymywania chemioterapii, regionu zamieszkania (Ameryka, Azja, Europa), wcześniejszego zastosowania terapii długodziałającymi AS; stopnia zróżnicowania guza (wysoko lub średnio zróżnicowany) również wykazano znamienne statystycznie różnice w przeżyciu wolnym od progresji na korzyść EVE+BSC vs PLC+BSC¹¹.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do **przeżycia całkowitego** pomiędzy grupą przyjmującą EVE + BSC, a grupą przyjmującą PLC+BSC (p>0,05). Należy podkreślić, iż pacjenci z grupy przyjmującej placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu (**cross-over**).

Tab. Wyniki badania RADIANT-3: odpowiedź na leczenie [wg tab. 12,13 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Punkt końcowy (ocena badaczy) ¹²	n/N (%)		RR / RB (95% CI)	p	NNT (95% CI)
	EVE+BSC	PLC+BSC			
Obiektywna odpowiedź na leczenie	10/207 (5)	4 /203 (2)	2,45 (0,83; 7,3)	>0,05	-
Całkowita odpowiedź	0	0	-	-	-
Częściowa odpowiedź	10/207 (5)	4 /203 (2)	2,45 (0,83; 7,3)	>0,05	-
Stabilizacja choroby	151/207 (73)	103/203 (51)	1,44 (1,23; 1,69)	<0,05	5 (4;8)
Progresja choroby	29/207 (14)	85/203(42)	RR = 0,33 (0,23;0,48)	<0,05	4 (3;6)
Zmniejszenie rozmiaru guza	123/191 (64,4) ¹	39/190 (20,6) ¹	3,14 (2,35; 4,26)	<0,05	3 (2;3)
Brak zmian rozmiaru guza	11/190 (5,8) ¹	10 /189 (5,3) ¹	1,09 (0,49; 2,46)	>0,05	-
Zwiększenie rozmiaru guza	43/191 (22,5) ¹	112/189 (59,3) ¹	RR=0,38 (0,28; 0,5)	<0,05	3 (3;4)

¹Nie uwzględniono danych 30 i 42 pacjentów, odpowiednio z grupy EVE+BSC i PLC+BSC, których dane mogły zostać włączone do analizy z powodu zaobserwowania: zmian guza przeczących najlepszej odpowiedzi w postaci progresji (14

¹¹ Podmiot odpowiedzialny przedstawił także dane dotyczące PFS w badaniu RADIANT-3:

- dla subpopulacji japońskiej (nie opisano ich w niniejszym raporcie)

- pochodzące z dowodów o mniejszej wiarygodności dla subpopulacji wyodrębnionych ze względu na następujące parametry:

- stosowanie długodziałających analogów somatostatyny: podczas trwania badania / podczas trwania badania oraz przed włączeniem do badania (abstrakty Shah 2011 i Strosberg 2011),
- zwiększone początkowe stężenie chromograniny A (>2xULN) oraz zwiększone początkowe stężenie neurospecyficznej enolazy (prezentacja Strosberg 2011a, abstrakt de Vries 2011).

Dane te również wskazują na znamienne statystycznie różnice w przeżyciu wolnym od progresji na korzyść EVE+BSC.

¹² Podmiot odpowiedzialny przedstawił także odrębne wyniki dla OR ocenianej przez Komitet Centralny (wg źródła o mniejszej wiarygodności). Dane te potwierdziły, iż w porównaniu do PLC+BSC, EVE+BSC istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania stabilizacji choroby oraz zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia progresji. [źródło: <http://www.novctrd.com/ctrdWebApp/clinicaltrialrepository/displayFile.do?trialResult=4703>]

i 28 pacjentów), zmiany guza – z nieznanym wynikiem oceny odpowiedzi ogółem, braku możliwości oceny zmiany guza (15 i 14 pacjentów).

Istotną statystycznie różnicę na korzyść EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano odnośnie wystąpienia stabilizacji choroby (RB=1,44 [95% CI: 1,23;1,69], p<0,05) i zmniejszenia ryzyka wystąpienia progresji choroby (RR=0,33 [95% CI: 0,23; 0,48] p<0,05). Pomiedzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Tab. Wyniki porównania pośredniego [wg tab.17 i 18 z AEK].

INNE INFORMACJE

Badanie RADIANT-1

Wyniki nRCT II fazy bez zaślepienia wykazały skuteczność ewerolimusu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym z długodziałającym oktreotydem w leczeniu **wysoko lub średnio zróżnicowanych i zaawansowanych** (nieoperacyjnych lub przerzutowych) **pNET**, z progresją w trakcie lub po chemioterapii. Mediana PFS w ocenie centralnego komitetu oceniającego wyniosła 9,7 miesiąca (95% CI: 8,3; 13,3) w grupie EVE oraz 16,7 miesiąca (95% CI: 11,1, nie osiągnięto) w grupie EVE + OCT LAR. Mediana OS wyniosła 24,9 miesiąca (95% CI, 20.2 ;27.1) w grupie otrzymującej EVE w monoterapii, w grupie EVE+OCT LAR mediany nie osiągnięto (24 miesięczny OS wyniósł 54.7% (95% CI, 21.7% ;87.8%)). Odpowiedź ogółem wystąpiła u 9,6% pacjentów otrzymujących EVE w monoterapii (95% CI, 4.9% ;16.5%) w porównaniu do 4.4% (95% CI, 0.5% ; 15.1%) w grupie stosującej schemat EVE+OCT LAR.

Źródło: Yao 2010

Badanie MDACC US-52

Wyniki nRCT II fazy bez zaślepienia wykazały, iż zastosowanie ewerolimusu w dawce 5 i 10mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem (analog somatostatyny) w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami **LGNET** (nowotwory **pNET występowały u 43% i 53% pacjentów**, odpowiednio w grupie stosującej EVE w dawce 5mg i 10mg) pozwala osiągnąć medianę PFS wynoszącą odpowiednio 50 tygodni (95% CI, 23 ;78 tyg.) i 72 tygodnie (95% CI, 60; 83 tyg). HR wyniósł 1.5 (95% CI, 0.8 ;2.6).

Źródło: Yao 2008

Badanie RADIANT-2

W RCT III fazy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi – LGNET [nowotwór: jelita cienkiego (52%), płuc (10%), okrężnicy (6,5%), **trzustki (6%)**, wątroby (4%), inny (21%)], u których w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją nastąpiła progresja choroby nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami. Mediana PFS wyniosła 16,4 miesiąca (95% CI, 13,7–21,2) i 11,3 miesiąca (8,4–14,6) odpowiednio w grupie otrzymującej ewerolimus w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem oraz placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem.

Źródło: Pavel 2011

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

W wyniku przeszukiwania medycznych baz danych oraz rejestrów badań klinicznych nie odnaleziono zakończonych badań pierwotnych oceniających skuteczność ewerolimusu w przedmiotowej populacji innych niż przedstawione w AEK podmiotu odpowiedzialnego.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EVE+BSC vs PLC+BSC

Tab. Bezpieczeństwo stosowania EVE+BSC vs PLC+BSC w badaniu RADIANT-3 – działania niepożądane podejrzewane o związek ze stosowanym leczeniem [wg tab. 14 z AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny]^{13, 14}.

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Źródło	Okres obserwacji (mediana)	EVE + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	P	NNH [95% CI]
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	każdy	Yao 2011	17 mies.	131/204 (64)	34/203 (17)	3,83 [2,80; 5,33]	<0,05	3 [2; 3]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	14/204 (7)	0/203 (0)	7,85 [2,71; 22,78]	<0,05	15 [9; 25]
Aftowe zapalenie jamy ustnej	nie podano	Abstrakt Strosberg 2011	20,1 mies.	22/204 (10,8)	7/203 (3,4)	3,13 [1,40; 7,03]	<0,05	14 [8; 41]
Wysypka	każdy	Yao 2011	17 mies.	99/204 (49)	21/203 (10)	4,69 [3,09; 7,23]	<0,05	3 [3; 4]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	1/204 (<1)	0/203 (0)	7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Biegunka	każdy	Yao 2011	17 mies.	69/204 (34)	20/203 (10)	3,43 [2,19; 5,44]	<0,05	5 [4; 7]

¹³ W niniejszym raporcie przedstawiono wyłącznie informacje pochodzące z publikacji Yao 2011 oraz publikacji o niższej wiarygodności (abstrakty/prezentacje) uwzględniających dłuższy okres obserwacji – o ile dla danego działania niepożądanego brak było innych obserwacji oraz w doniesieniu podano długość okresu obserwacji.

¹⁴ Podmiot odpowiedzialny przedstawił wyniki pochodzące z następujących źródeł (szczegółowe informacje – patrz AEK): abstrakty (Yao 2010, Shah 2011, Strosberg 2011 Hörsch 2011, Strosberg 2009), prezentacje (FDA 2011, Novartis 2011). Istotnie częściej w grupie otrzymującej EVE występowały następujące działania niepożądane: **działania niepożądane 3/4 stopnia ogółem** (RR=1,52 (95% CI 1,26; 1,87; źródło: Snyder/FDA 2011; brak informacji o okresie obserwacji)), **hiperglikemia 3/4 stopnia** (RR=2,61 (95% CI 1,21; 5,67); źródło: Snyder/FDA 2011; brak informacji o okresie obserwacji), **neutropenia** (RR=3,23 (95% CI 1,13; 9,31); źródło: Strosberg 2011; okres obserwacji: 20.1 miesiąca), **hipercholesterolemia** (OR=8,15 (95% CI 3,39, 19,6); źródło: Strosberg 2011; okres obserwacji: 20.1 miesiąca), **hipofosfatemia 3/4 stopnia** (RR=12,94 (95% CI 2,2; 76,9); źródło: Snyder/FDA 2011; brak informacji o okresie obserwacji), **zaburzenia płucne 3/4 stopnia** (OR=7,54 (95% CI 1,51; 37,72); źródło: McGrath/Novartis 2011, brak informacji o okresie obserwacji)

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Źródło	Okres obserwacji (mediana)	EVE + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	P	NNH [95% CI]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	7/204 (3)	0/203 (0)	OR= 7,58 [1,70; 33,71]	<0,05	30 [15; 66]
Zmęczenie	każdy	Yao 2011	17 mies.	64/204 (31)	29/203 (14)	2,20 [1,49; 3,26]	<0,05	6 [4; 12]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	5/204 (2)	1/203 (<1)	4,98 [0,78; 31,99]	>0,05	-
Infekcje ²	każdy	Yao 2011	17 mies.	46/204 (23)	12/203 (6)	3,81 [2,12; 6,96]	<0,05	7 [5; 10]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	5/204 (2)	1/203 (<1)	3,84 [0,77; 19,21]	>0,05	-
Nudności	każdy	Yao 2011	17 mies.	41/204 (20)	37/203 (18)	1,10 [0,74; 1,64]	>0,05	-
	3/4	Yao 2011	17 mies.	5/204 (2)	0/203 (0)	OR=7,50 [1,29; 43,97]	<0,05	41 [18; 177]
Obrzęk obwodowy	każdy	Yao 2011	17 mies.	41/204 (20)	7/203 (3)	5,83 [2,75; 12,51]	<0,05	7 [5; 10]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	1/204 (<1)	0/203 (0)	7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Zmniejszenie apetytu	każdy	Yao 2011	17 mies.	40/204 (20)	14/203 (7)	2,84 [1,62; 5,04]	<0,05	8 [6; 16]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	0/204 (0)	2/203 (1)	0,13 [0,01; 2,15]	>0,05	-
Ból głowy	każdy	Yao 2011	17 mies.	39/204 (19)	13/203 (6)	2,99 [1,67; 5,40]	<0,05	8 [6; 16]
Zaburzenie smaku	każdy	Yao 2011	17 mies.	35/204 (17)	8/203 (4)	4,35 [2,12; 9,05]	<0,05	8 [6; 14]
Anemia	każdy	Yao 2011	17 mies.	35/204 (17)	6/203 (3)	5,80 [2,58; 13,50]	<0,05	8 [5; 12]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	12/204 (6)	0/203 (0)	7,77 [2,47; 24,48]	<0,05	17 [10; 30]
Krwawienie z nosa	każdy	Yao 2011	17 mies.	35/204 (17)	0/203 (0)	OR=8,82 [4,42; 17,63]	<0,05	6 [5; 8]
Zapalenie płuc ³	każdy	Yao 2011	17 mies.	35/204 (17)	0/203 (0)	OR=8,82 [4,42; 17,63]	<0,05	6 [5; 8]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	5/204 (2)	0/203 (0)	OR=7,50 [1,29; 43,67]	<0,05	41 [18; 177]
Utrata masy ciała	każdy	Yao 2011	17 mies.	32/204 (16)	9/203 (4)	3,54 [1,77; 7,15]	<0,05	9 [6; 18]
Wymioty	każdy	Yao 2011	17 mies.	31/204 (15)	13/203 (6)	2,37 [1,30; 4,38]	<0,05	12 [7; 36]
Świąd	każdy	Yao 2011	17 mies.	30/204 (15)	18/203 (9)	1,66 [0,96; 2,87]	>0,05	-
Hiperglikemia	każdy	Yao 2011	17 mies.	27/204 (13)	9/203 (4)	2,99 [1,47; 6,12]	<0,05	12 [7; 30]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	11/204 (5)	4/203 (2)	2,74 [0,94; 8,04]	>0,05	-
Trombocytopenia	każdy	Yao 2011	17 mies.	27/204 (13)	1/203 (<1)	26,87 [4,71; 155,52]	<0,05	8 [6; 12]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	8/204 (4)	0/203 (0)	7,61 [1,88; 30,82]	<0,05	26 [14; 51]
Astenia	każdy	Yao 2011	17 mies.	26/204 (13)	17/203 (8)	1,52 [0,86; 2,70]	>0,05	-
	3/4	Yao 2011	17 mies.	2/204 (1)	2/203 (1)	1,00 [0,18; 5,60]	>0,05	-
Choroby paznokci	każdy	Yao 2011	17 mies.	24/204 (12)	2/203 (1)	11,94 [3,19; 45,28]	<0,05	10 [7; 16]
	3/4	Yao 2011	17 mies.	1/204 (<1)	0/203 (0)	7,35	>0,05	-

Analizowany parametr	Stopień nasilenia	Źródło	Okres obserwacji (mediana)	EVE + BSC n/N (%)	PLC + BSC n/N (%)	RR/Peto OR [95% CI]	P	NNH [95% CI]
						[0,15; 370,57]		
Kaszel	każdy	Yao 2011	17 mies.	22/204 (11)	4/203 (2)	5,47 [2,02; 15,01]	<0,05	12 [8; 23]
Gorączka	każdy	Yao 2011	17 mies.	22/204 (11)	0/203 (0)	OR=8,20 [3,48; 19,34]	<0,05	10 [7; 14]
Suchość skóry	każdy	Yao 2011	17 mies.	21/204 (10)	9/203 (4)	2,32 [1,11; 4,88]	<0,05	18 [9; 122]
Konieczność zmiany schematu leczenia	z powodu zapalenia jamy ustnej	Yao 2011	17 mies.	20/204 (10)	1/203 (<1)	19,90 [3,46; 116,22]	<0,05	11 [8; 18]
	z powodu zapalenia płuc			14/204 (7)	0/203 (0)	OR= 7,85 [2,71; 22,78]	<0,05	15 [9; 25]
	z powodu trombocytopenii			14/204 (7)	0/203 (0)	OR= 7,85 [2,71; 22,78]	<0,05	15 [9; 25]
	z powodu biegunki			8/204 (4)	0/203 (0)	OR=7,61 [1,88; 30,82]	<0,05	26 [14; 51]
	z powodu anemii			6/204 (3)	0/203 (0)	OR=7,54 [1,51; 37,72]	<0,05	34 [16; 96]
Zgon z powodu działań niepożądanych		Yao 2011	17 mies.	7/204 (3,4)	1/203 (0,5)	6,97 [1,13; 43,22]	>0,05	-
Zgon z powodu zastosowanego leczenia		Yao 2011	17 mies.	1/204 (0,4)	0/203 (0)	7,35 [0,15; 370,57]	>0,05	-
Przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych		Yao 2011	17 mies.	27/204 (13) ¹	4/203 (2) ²	6,72 [2,52; 18,17]	<0,05	9 [6; 16]

¹ najczęściej z powodu zapalenia płuc, zmęczenia i śródmiąższowej choroby płuc; ² z powodu niewydolności serca, biegunki, konfuzji i zaburzeń świadomości.

W badaniu RADIANT-3 (publikacja Yao 2011) u pacjentów otrzymujących EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC statystycznie **istotnie częściej występowały** następujące działania niepożądane: **zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, nudności, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, anemia, krwawienia z nosa, zmniejszenie masy ciała, zapalenie płuc, trombocytopenia, hiperglikemia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry**. W stosunku do pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic znamienych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

W grupie otrzymującej EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC **istotnie częściej konieczna była zmiana schematu leczenia oraz przerwanie leczenia**. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem liczby zgonów z powodu działań niepożądanych lub zastosowanego leczenia.

Podmiot odpowiedzialny przedstawił także wyniki analizy bezpieczeństwa w ramach badania **RADIANT-3**, pochodzące z **bazy ClinicalTrials.gov** oraz **bazy firmy Novartis** (nie podano okresu obserwacji) dotyczące:

- działań niepożądanych niezależnych od związku z leczeniem, występujących u co najmniej 15% pacjentów – w grupie otrzymującej EVE+BSC istotnie częściej obserwowano działania niepożądane ogółem, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej każdego stopnia oraz 3/4 stopnia, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, anemia każdego stopnia oraz 3/4 stopnia, krwawienia z nosa, utrata masy ciała, hiperglikemia, kaszel, gorączka, duszności, ból górnej części brzucha i zapalenie nosogardzieli.
- ciężkich działań niepożądanych niezależnie od związku z leczeniem, występujących u co najmniej 1,5% pacjentów – w grupie otrzymującej EVE+BSC istotnie częściej występowały ciężkie działania

niepożądane ogółem, działania niepożądane związane z układem oddechowym, w tym zapalenie płuc; infekcje i zarażenia pasożytami, działania niepożądane sercowe.

[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]

Źródło: AEK

¹⁵ Nie przedstawiono danych liczbowych dla oceny wymienionych punktów końcowych.

Tab. Wyniki porównania pośredniego dla oceny bezpieczeństwa ewerolimusu i sunitynibu w przedmiotowym wskazaniu – najczęstsze działania niepożądane 3/4 stopnia [na podstawie AWMSG 2012].

Działanie niepożądane	RADIANT-3 (populacja po dopasowaniu)		A618111		EVE vs SUN (po dostosowaniu względem różnic w grupie placebo)	
	EVE (n=200)	PLC (n=194)	SUN (n=86)	PLC (n=85)	OR	P
Anemia	7.1%	1.3%	1.2%	1.2%	6.00	0.257
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	7.1%	0.0%	3.6%	0.0%	3.90	0.374
Trombocytopenia	4.8%	0.0%	3.6%	0.0%	2.64	0.537
Biegunka	6.3%	1.7%	4.8%	2.4%	1.93	0.541
Neutropenia	3.9%	3.7%	12.0%	0.0%	0.08	0.049
Zmęczenie	2.7%	2.5%	4.8%	8.5%	2.05	0.458
Ból brzucha	3.1%	6.9%	4.8%	9.8%	0.91	0.916
Ból górnej części brzucha	2.7%	1.9%	1.2%	0.0%	0.66	0.799
Astenia	2.9%	3.0%	4.8%	3.7%	0.73	0.761
Zespół ręka-stopa	0.9%	0.0%	6.0%	0.0%	0.44	0.607
Nadciśnienie	0.6%	0.4%	9.6%	1.2%	0.20	0.328
Hiperglikemia	7.4%	3.9%	4.9%	< 5%	-	-
Zapalenie płuc	3.1%	0.0%	< 5%	< 5%	-	-
Świąd	0%	0%	< 5%	< 5%	-	-
Infekcje	5.7%	3.1%	nd	nd	-	-
Obrzęk obwodowy	1.0%	1.1%	0.0%	1.2%	1.83	0.700
Gorączka	0.8%	1.3%	1.2%	0.0%	0.37	0.531
Wysypka	0.4%	0.0%	0.0%	0.0%	1.71	0.774

Źródło: AWMSG 2012

DODATKOWA OCENA BEZPIECZEŃSTWA

Badanie RADIANT-2

Wyniki badania RCT III fazy w populacji pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi – LGNET [nowotwór: jelita cienkiego (52%), płuc (10%), okrężnicy (6,5%), **trzustki (6%)**, wątroby (4%), inny (21%)], u których w ciągu 12 miesięcy przed randomizacją nastąpiła progresja choroby wykazały, iż w grupie otrzymującej **ewerolimus 10 mg w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem istotnie częściej** niż w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z długodziałającym oktreotydem występują następujące działania niepożądane: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, wysypka, infekcje, anemia, utrata masy ciała, trombocytopenia, zmniejszenie apetytu, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, duszność, zdarzenia ze strony układu oddechowego, wymioty, świąd. Ponadto częściej przerywano leczenie z powodu działań niepożądanych oraz częściej wymagana była redukcja dawki.

Źródło: AEK, Pavel 2011

Opisy przypadków

Podmiot odpowiedzialny przedstawił wnioski z 5 publikacji będących opisami przypadków leczenia ewerolimusem pacjentów z guzami insulinowymi oraz ewerolimusem w skojarzeniu z długodziałającym AS u pacjentów z przerzutowymi neuroendokrynnymi nowotworami o pochodzeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowym:

- Zastosowanie ewerolimusu w terapii pacjentów z guzami insulinowymi i nawracającą hipoglikemią prowadziło do unormowania stężenia glukozy we krwi. W niektórych przypadkach obserwowano hiperglikemię prowadzącą do konieczności redukcji dawki leku i wprowadzenia insuliny.
- Obserwowane działania niepożądane to m.in. aftowe zapalenie jamy ustnej, wysypka, biegunka, hiperglikemia, anemia, trombocytopenia, leukocytopenia, anemia, hiperlipidemia, zatrzymanie płynów, zapalenie mieszków włosowych.

Źródło: AEK, Ong 2010, Ferre-Garcia 2011, Fiebrich 2011, Mpanaka 2011, Kulke 2009

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Afinitor®

Tab. Działania niepożądane u pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 10 mg/dobę w ≥ 1 badaniu III fazy.

Częstość występowania	Działania niepożądane
Bardzo często ($>1/10$)	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, hipertriglicydemia, brak łaknienia
	Zaburzenia smaku, ból głowy
	Zapalenie płuc (w tym zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych), duszność, krwawienie z nosa, kaszel
	Zapalenie jamy ustnej (w tym zapalenie jamy ustnej i aftowe zapalenie jamy ustnej oraz owrzodzenie jamy ustnej i języka), biegunka, zapalenie błon śluzowych, wymioty, mdłości
	Wysypka, suchość skóry, świąd, zmiany w obrębie paznokci
	Zmęczenie, osłabienie, obrzęk obwodowy, gorączka
Często (od $\geq 1/100$ do $<1/10$)	Leukopenia, limfopenia, neutropenia
	Cukrzyca, hipofosfatemia, hipokaliemia, hiperlipidemia, hipokalcemia, odwodnienie
	Bezsenna
	Zapalenie spojówek, obrzęk powiek
	Nadciśnienie, krwotok (W tym inne krwawienia niewymienione osobno)
	Zatorowość płucna, krwioplucie
	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, ból jamy ustnej, utrudnienia połykania, niestrawność
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
	Zespół ręka-stopą, rumień, złuszczenie skóry, łojotokowe zapalenie skóry, łamliwość paznokci, zmiany skórne, łysienie o łagodnym nasileniu
	Ból stawów
	Zwiększenie stężenia kreatyniny, niewydolność nerek (w tym ostra niewydolność nerek), białkomocz
	Ból w klatce piersiowej
Niezbyt często	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
	Brak smaku
	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
	Zastoinowa niewydolność serca
	Obrzęk naczynioruchowy
Nieznana	Utrudnione gojenie się ran
	Nadwrażliwość

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 płuc.

Źródło: AEK, ChPL Afinitor

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

W raporcie CHMP z 2011r. dotyczącym oceny ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych guzów neuroendokrynnych w oparciu o wyniki badań RADIANT-3, RADIANT-2 i RADIANT-1 zwrócono uwagę na fakt, iż w analizowanych badaniach klinicznie istotne działania niepożądane występowały 1.5-2 razy częściej niż w badaniach wcześniejszych. Za najważniejsze uznano **zapalenie płuc** (raportowane u 3% pacjentów vs <1% w grupie placebo), **infekcje 3 stopnia** oraz **zapalenie błony śluzowej jamy ustnej**. Podkreślono, iż działania te mogą być skutecznie leczone. Większość pacjentów może kontynuować terapię ewerolimusem, a jeśli z powodu działań niepożądanych przerwano stosowanie leku to ustępują one szybko.

Źródło: EMA 2011

Do najczęściej raportowanych (występujących z częstością co najmniej 30%) w badaniach klinicznych działań niepożądanych towarzyszących terapii ewerolimusem należały:

- w leczeniu zaawansowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki: zapalenie śluzówki jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, obrzęk, ból brzucha, nudności, gorączka, ból głowy;
- w leczeniu raka nerkowokomórkowego z przerzutami: zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje, astenia, zmęczenie, kaszel, biegunka;
- w leczeniu podwyściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego (SEGA): zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, gorączka.

W 2011r. FDA opublikowało doniesienie o przypadkach niewydolności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), w tym także ze skutkiem śmiertelnym u pacjentów leczonych produktem Afinitor.

Źródło: FDA 2012, FDA 2011

W bazie VigiBase (WHO *Global Individual Case Safety Report*) do listopada 2011 znajdowało się 636 raportów dotyczących występowania zaburzeń żołądkowo-jelitowych u pacjentów stosujących ewerolimus. Analiza zgłoszeń wykazała następującą częstość ciężkich działań niepożądanych związanych z układem żołądkowo-jelitowym (GI): w 27 przypadkach wystąpiły krwotoki, w 8 wrzody dwunastnicy, w 4 wrzody żołądka, w 5 chorobę wrzodową, w 9 krwawe wymioty, w 9 krew w kale. W 20 spośród 47 analizowanych przypadków ewerolimus podejrzewano związek wyłącznie z ewerolimusem. Ogółem odnotowano 13 przypadków śmiertelnych (u części pacjentów stosowane były także inne leki).

Źródło: VigiBase 2012¹⁶

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w odniesieniu do placebo (braku leczenia przyczynowego) i stosowania sunitynibu (Sutent®) w warunkach polskich.

Przedstawiono:

- Analizę Problemu Decyzyjnego, w której zaprezentowano propozycję umowy podziału ryzyka (*patrz punkt 5. Niniejszego raportu*)
- Analizę Ekonomiczną, w której dokonano oceny opłacalności stosowania ewerolimusu w przedmiotowej populacji.

¹⁶ Raport wymieniony jako dokumentacja źródłowa w AEK podmiotu odpowiedzialnego

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

Analiza ekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny jest zgodna z Wytycznymi Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot odpowiedzialny wskazał następujące ograniczenia przedłożonej AE:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Dodatkowe uwagi analityka AOTM:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted content]

Źródło: AE, ocena formalna

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

Tab. Zestawienie kosztów i konsekwencji w przeliczeniu na 1 pacjenta w dożywotnim horyzoncie czasowym [wg tab. 21 z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

Tab. Wyniki CUA i CEA– EVE+BSC vs SUN+BSC [wg tab. 21, 22, 24, 25 z AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

+				
+				1
				1
+				1
				1

[Redacted text block]

Analiza wrażliwości

W ramach przeprowadzonej deterministycznej analizy wrażliwości zidentyfikowano parametry modelu, dla których zmiana w zdefiniowanym zakresie (95% CI lub zakres min.-maks.) wpływa na wnioskowanie z analizy podstawowej.

Tab. Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości – perspektywa NFZ (wg tab. 43 z AE podmiotu odpowiedzialnego)

[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]

Źródło: AE

liczebności populacji docelowej	epidemiologiczne odnalezione w piśmiennictwie tematycznym
Narzędzie w którym przeprowadzono obliczenia	skoroszyt kalkulacyjny (Microsoft® Office Excel®; plik Afinitor.pNET.TPZ.18.9.2012); podmiot odpowiedzialny dostarczył skoroszyt wraz kompletem analiz HTA

[Redacted text block]

Tab. Sposób oszacowania liczebności populacji docelowej – scenariusz istniejący [wg tab. 9 BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

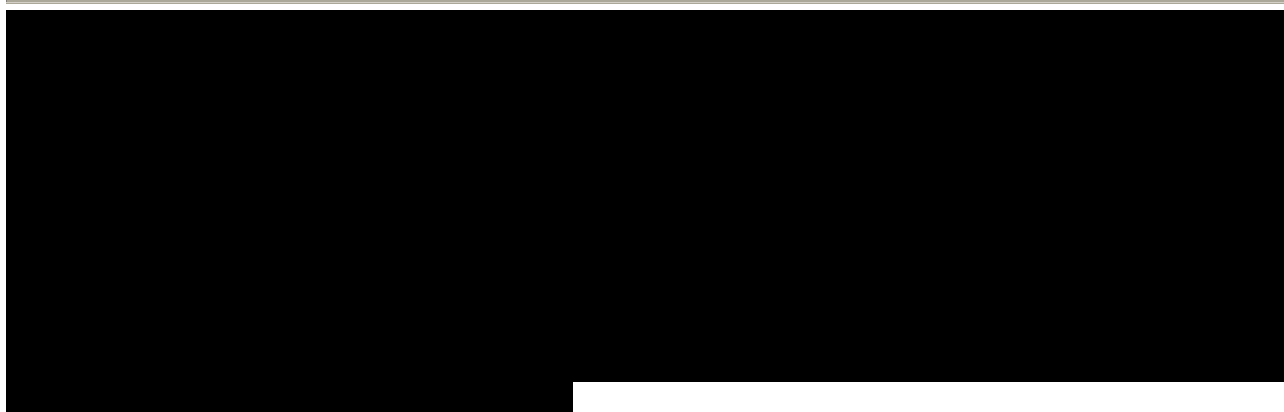
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[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]	[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]



Źródło: BIA

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia dostarczona przez podmiot odpowiedzialny spełnia Wytyczne Oceny Technologii Medycznych.

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż:



Źródło: BIA, ocena formalna, dane NFZ

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Tab. Wyniki BIA – całkowite nakłady płatnika publicznego na leczenie populacji pacjentów z spełniających kryteria włączenia i wykluczenia z badania RADIANT-3; scenariusz prawdopodobny, minimalny i maksymalny [wg tab. 12 z BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny].

[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]	[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]

-
- w ramach analizy ekonomicznej określono akceptowalny w warunkach polskich stosunek kosztów z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne do uzyskiwanych efektów zdrowotnych pod postacią lat życia,
 - w ramach analizy ekonomicznej określono, że stosowanie ewerolimusu z dużym prawdopodobieństwem będzie kosztowo-użyteczne w odniesieniu do stosowania sunitynibu.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej analizowanego problemu pozwoli zapewnić równy dostęp do świadczeń gwarantowanych wśród pacjentów z analizowanej populacji. Oceniana technologia medyczna może stanowić odpowiedź dla grupy osób o największych potrzebach zdrowotnych, u których w przypadku braku finansowania ocenianej technologii ze środków publicznych stosowane będzie wyłączenie leczenia objawowe.”

Źródło: BIA

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

We wnioskach końcowych AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny zwrócono uwagę na następujące aspekty:

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Źródło: AE

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

- Nowa możliwość terapeutyczna.
- Ograniczona liczba skutecznych metod leczenia zaawansowanych postaci pNET.

- Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie z udziałem ewerolimusu stwarza możliwość uzyskania dobrej kontroli procesu nowotworowego przy akceptowalnym profilu toksyczności, nie obniżającym istotnie jakości życia.
- Udowodniona skuteczność w badaniu III fazy (wydłużenie czasu do progresji). Brak udowodnionego wpływu na przeżycie całkowite.
- Leczenie ewerolimusem ma potwierdzoną skuteczność i bezpieczeństwo - jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego u chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka nerki.

Źródło: stanowiska eksperckie

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot zlecenia dotyczy wydania rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie **art. 31 e ust. 2** ustawy w sprawie **usunięcia** z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub **dokonania zmiany sposobu finansowania** w odniesieniu do podania „**ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym**”.

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynych), której zapadalność kształtuje się od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim/średnim stopniu złośliwości), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie i paliatywnie oraz zachowawczo: farmakoterapią objawową, terapią celowaną (analogi somatostatyny), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Ewerolimus (Afinitor) jest inhibitorem mTOR (kluczowej kinazy serynowo-treoninowej, której aktywność jest nasiloną w wielu ludzkich nowotworach złośliwych). Aktualnie lek jest dostępny w ramach terapeutycznego programu: „Leczenie raka nerki”. W przedmiotowym wskazaniu jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem MZ).

Odnaleziono 6 wytycznych klinicznych (2 europejskie i 1 amerykańską z 2012 r., francuską i brytyjską z 2011 r. oraz nordycką z 2010 r.), które zalecają stosowanie ewerolimusu u pacjentów z pNET, a także 4 pozytywne rekomendacje (francuska, szkocka, walijska i angielska) z 2012 r. dotyczące finansowania produktu Afinitor® w przedmiotowym wskazaniu oraz 1 pozytywną warunkową (konieczna poprawa efektywności kosztowej).

Analiza kliniczna

Celem analizy była ocena skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa 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.

PORÓWNANIE BEZPOŚREDNIE EVE+BSC vs PLC+BSC

Do analizy włączono 1 RCT RADIANT-3 porównujące zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym z placebo w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W badaniu wykazano **istotne statystycznie różnice na korzyść EVE+BSC** w porównaniu z PLC+BSC odnośnie:

- **wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby**. Mediana PFS wyniosła 11,4 miesiąca w grupie EVE+BSC oraz 5,4 miesiąca w grupie PLC+BSC.
- wystąpienia **stabilizacji choroby** i zmniejszenia ryzyka wystąpienia **progresji choroby**.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do:

- **przeżycia całkowitego** pomiędzy grupą przyjmującą EVE + BSC, a grupą przyjmującą PLC+BSC. Pacjenci z grupy przyjmującej placebo, u których nastąpiła potwierdzona radiologicznie progresja choroby mieli możliwość rozpoczęcia przyjmowania ewerolimusu (**cross-over**).

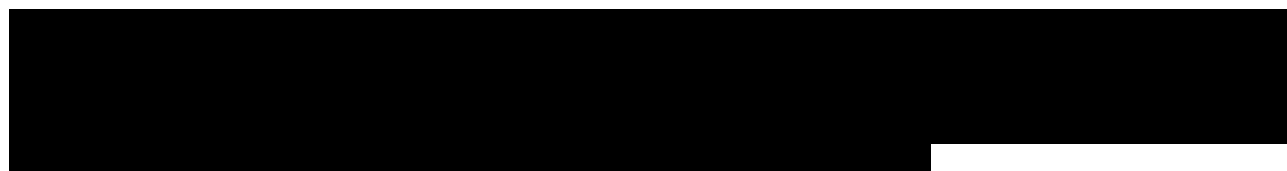
- wystąpienia całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

U pacjentów otrzymujących EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC statystycznie istotnie częściej występowały: **zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, wysypka, biegunka, zmęczenie, infekcje, nudności, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, anemia, krawienia z nosa, zmniejszenie masy ciała, zapalenie płuc, trombocytopenia, hiperglikemia, choroby paznokci, kaszel, gorączka, suchość skóry. Istotnie częściej konieczna była także zmiana schematu leczenia oraz przerwanie leczenia.** Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pod względem liczby zgonów z powodu działań niepożądanych lub zastosowanego leczenia.



Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena zasadności ekonomicznej stosowania ewerolimusu (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w odniesieniu do placebo (braku leczenia przyczynowego) i stosowania sunitynibu (Sutent®) w warunkach polskich.



Analiza wpływu na system ochrony zdrowia



8. Piśmiennictwo

AE	██████ Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w warunkach polskich. Kraków 2012
AEK	██████ Analiza kliniczna stosowania produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) 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. Kraków 2012
APD	██████ Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Kraków 2012
AWMSG 2012	Final Appraisal Recommendation. Advice No: 2112 – July 2012. Everolimus (Afinitor) http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/FAR%20everolimus%20%28Afinitor%29.pdf AWMSG Secretariat Assessment Report – Advice No. 2112. Everolimus (Afinitor®) 10 mg tablets http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Enc%204%20Appx%202%20everolimus%20%28Afinitor%29%20ASAR%20W.pdf
BIA	██████ Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Afinitor® (everolimus) w nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w warunkach polskich. Kraków 2012
BIL 2012	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia. Informator o lekach. http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search (ostatni dostęp 21.10.2012 r.)
Casciano 2012	ano R, Chulikavit M, Perrin A, Liu Z, Wang X, Garrison LP. Cost-Effectiveness of Everolimus versus Sunitinib in Treating Patients with Advanced, Progressive Pancreatic Neuroendocrine Tumors in the United States. <i>J Med Econ.</i> 2012 Aug 11.
ChPL Afinitor	Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf
ChPL Sutent	Charakterystyka produktu leczniczego Sutent http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf
CVZ 2011	Pharmacotheapeutic report on sunitinib malate (Sutent®) for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression in adults http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/en/documents/assessments/asm1109-sunitinib-malate-sutent.pdf
EMA 2011	Raport Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) EMA/723893/2011 http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/001038/WC500115282.pdf
ENETS 2012	Jensen RT., ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, <i>Neuroendocrinology</i> 2012;95:98–119
ESMO 2012	Oberg, K.K. (2012): Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> , 23:vii124-vii130; http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii124.full.pdf+html
Falconi 2012	Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopez JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D, All Rother Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. <i>Neuroendocrinology</i> . 2012; 95: 120-134.
FDA 2011	Food and Drug Administration. MedWatch. WARNINGS AND PRECAUTIONS http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258494.htm
FDA 2012	Food and Drug Administration. Highlights on prescribing Information http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/022334s017lbl.pdf
FFCD 2011	Cadiot G., Tumeurs endocrines digestives, 12/05/2011 http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf

Ferrer-García 2011	Ferrer-García JC, Tolosa-Torréns M, Hernando-Meliá C i wsp. Everolimus resolving hypoglycemia, producing hyperglycemia, and necessitating insulin use in a patient with diabetes and nonresectable malignant insulinoma. <i>Endocr Pract.</i> 2011; 17(2):e17-20.
Fiebrich 2011	Fiebrich HB, Siemerink EJ, Brouwers AH i wsp. Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. <i>Oncologist</i> 2011; 16(6):783-7.
HAS 2012	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE AVIS 28 mars 2012 http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/afinitor_28032012_avis_ct11775.pdf SYNTHÈSE D'AVIS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/afinitor_synthese_28032012.pdf
Hubalewska 2011	Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A. Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym, <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej</i> 2011, tom 7, nr 2, 49–57
Jarząb 2010	Jarząb B, Krzyżanowska-Świniarska B, Płaczkiewicz-Jankowska E. Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. W: <i>Choroby wewnętrzne</i> . Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, str. 1222-1234.
Jarząb 2011	Jarząb B, Krzyżanowska-Świniarska B, Płaczkiewicz-Jankowska E. Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. W: <i>Choroby wewnętrzne</i> . Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011, str. 1257-1265.
Korespondencja MZ	Pismo Pana Adama Fronczaka z dnia 5.12. 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, Pismo Pana Igora Radziejewicz- Winnickiego z dnia 30.09.2012 r. znak: 12-09 znak: MZ-PLA-460-13943-12/MM/12)
Korespondencja NFZ	Pismo Pana Zbigniewa Tetera z dnia 5.06.2012, znak NFZ/CF/DGL/2012/073/0223/4/14767/TC
Korespondencja Novartis	Odpowiedź ██████████ na pismo AOTM-OT-431-22(43)/Ach/2011, z dnia 17.10.2012
Kulke 2009	Kulke MH, Bergsland EK, Yao JC i wsp. Glycemic Control in Patients with Insulinoma Treated with Everolimus. <i>N Engl J Med.</i> 2009; 360(2):195-197.
Lombard-Bohas 2011	Lombard-Bohas, C., V (2011): 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 tumours (pNET). <i>European Journal of Cancer</i> , Conference: September
Mpanaka 2011	Mpanaka I., Antoniou S., Kanakis G. i wsp. Treatment of patients with metastatic well-differentiated gastroenteropancreatic tumors with RAD001 (EVEROLIMUS). <i>Endocrine Abstracts</i> (2011) 26 P81.
NANETS (Klimstra) 2010	Klimstra DS., Modlin IR., Coppola D., Lloyd RV., Suster S., The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. <i>NANETS GUIDELINES</i> . <i>Pancreas</i> 2010;39: 707Y712 http://nanets.net/pdfs/pancreas/04.pdf
NECDAG 2012	North of England Cancer Drug Approvals Group 2012 www.cancernorth.nhs.uk/portal_repository/files/EverolimusforpancreaticneuroendocrinetumoursCDFdecision0912.pdf
NFZ 2012	Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r. http://www.nfz.gov.pl/new/index.php?katnr=3&dzialnr=11&artnr=4999
NCCN 2012	Kulke MH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 1.2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf
Nordic 2010	Janson ET., et al. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, <i>Acta Oncologica</i> , 2010; 49: 740–756 http://www.carcinoid.org/sites/default/files/Nordic%20Guidelines%202010%20for%20diagnosis%20and%20treatment%20of%20.pdf
Oberg 2011	Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. <i>Cancer Metastasis Rev.</i> 2011 Mar; 30 Suppl 1:3-7.
Obwieszczenie MZ (28.08.2012)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 28 sierpnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/listalekow_obwieszczeniev_201208281829.pdf
Ocena formalna	Ocena formalna zgodności z wytycznymi oceny technologii medycznych
Ong 2010	Ong GS, Henley DE, Hurley D i wsp. Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. <i>Eur J Endocrinol.</i> 2010; 162(5):1001-8.

Pavel 2011	Pavel ME, Hainsworth JD, Baudin E i wsp. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomized, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2011; 378:2005-12.
pCODR 2012	pCODR FINAL RECOMENDATION 2012 http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-sutent-pnet-fn-rec.pdf pCODR Final Clinical Guidance Report. 2012; http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-sutent-pnet-fn-cgr.pdf
Prescrire 2012	Rekomendacja Prescrire http://english.prescrire.org/en/Login.aspx?ReturnUrl=/en/46687508B651A8EB5EAEB4C65F8F7928/Download.aspx
PSGN 2008	Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A, Krzekowski M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Lampe P, Sworcak K, oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Guzy endokryne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). <i>Endokrynol Pol</i> 2008; 59 (1): 68-86. http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/download/9378/7995
PUO 2009	Jarząb B., Herman K., Krzakowski M., Olszewski W., Wybrane nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. 2009 http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/
Ramage 2012	Ramage JK., et al., Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, <i>Gut</i> 2012;61:6e32. doi:10.1136/gutjnl-2011-300831 http://gut.bmj.com/content/61/1/6.full.pdf+html
Raymond 2011	Raymond E, Dahan L, Raoul JL. <i>Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i> . <i>N Engl J Med</i> . 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.
SMC 2012	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja dla leku Afinitor®: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_everolimus_Afinitor_FINAL_April_2012_A_MENDED_01_05_12_for_website.pdf
Stanowiska eksperckie	
Strosberg 2011	Strosberg, J.R.L. (2011): Everolimus in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors (pNET): Updated results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, phase III trial (RADIANT-3). <i>Journal of Clinical Oncology</i> , Conference:
Szczeklik 2010	Szczeklik A. (red) Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. <i>Medycyna Praktyczna</i> , Kraków 2010, str. 1222-1231
UKINTS 2011	Ramage JK. et al., Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs), <i>Gut</i> 2012;61:6e32. doi:10.1136/gutjnl-2011-300831 http://gut.bmj.com/content/61/1/6.full.pdf+html
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
Wyszukiwani e	Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych Afinitor® (everolimus) w przedmiotowym wskazaniu 17.10.2012
VigiBase 2012	http://lio.se/pages/123017/WEB_Signal%20MAR%202012.pdf
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). <i>J Clin Oncol</i> 30, 2012 (suppl; abstr 4118).
Yao 2008	Yao JC, Phan AT, Chang DZ i wsp. Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low to Intermediate Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a phase II Study; <i>J Clin Oncol</i> . 2008; 26(26):4311-8.
Yao 2010	Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E i wsp.: Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2010; 28(1):69-76
Yao 2011	Yao JC, Shah MH, Ito T i wsp. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumors, Third Trial (RADIANT-3) Study Group. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. <i>N Engl J Med</i> . 2011 Feb; 364(6):514-23.

9. Załączniki

- AW-1. Analiza problemu decyzyjnego [REDACTED] 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. Kraków 2012
- AW-2. Analiza efektywności klinicznej [REDACTED] 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. Kraków 2012
- AW-3. Analiza ekonomiczna [REDACTED] 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 warunkach polskich. Kraków 2012
- AW-4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia [REDACTED] Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych 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 warunkach polskich. Kraków 2012
- AW-5. Raport Nr AOTM-OT-431-20/2011 Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.