



Rekomendacja nr 87/2012

z dnia 29 października 2012 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu.

W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo–efektywne, a w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka również kosztowo–użyteczne.

Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji



oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET; dawniej wyspiaki) (ICD 10: C25.4 – nowotwór złośliwy części wewnątrzwydzielniczej trzustki) 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.

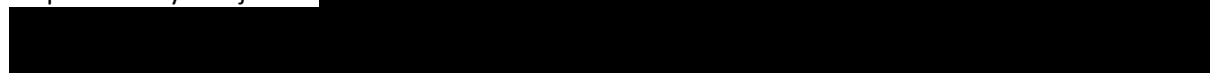
Przedmiotowa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego populacja docelowa odpowiada pacjentom, u których stopień złośliwości guza oceniany za pomocą klasyfikacji opartej na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu (ang. *grading*) określić można jako: G1 (ang. *low grade*) – nowotwór o niskim stopniu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

Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). 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.

Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET) leczy się chirurgicznie: radykalnie lub paliatywnie, czyli poprzez usunięcie guza pierwotnego lub wycięcie przerzutów do wątroby, gdy znajdują się tylko w tym narządzie i można usunąć ok. 90% z nich, albo (paliatywnie) 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. Stosuje się też farmakoterapię objawową: diazoksyd w guzie insulinowym i inhibitory pompy protonowej w guzie gastrynowym; lub terapię celowaną: 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; lub też stosując chemioterapię wielolekową, gdy zostaną wyczerpane inne sposoby leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej: typ 2 według WHO: streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna, skuteczność wyższa w pNET niż przewodu pokarmowego oraz typ 3 według WHO: cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd; terapię radioizotopową – 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.

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.

Według 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:



[REDAKTOWANE]

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 [REDAKTOWANE]

Opis wnioskowanego świadczenia

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 śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*

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.

Zgodnie z obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia 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.

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego produkt leczniczy Afinitor® stosuje się: w leczeniu 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; w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym oraz w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia, rekomendacja dotyczy podania ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

[REDAKTOWANE]

Aktualny stan finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w ramach TPZ chemioterapii niestandardowej (dane Narodowego Funduszu Zdrowia przekazane pismem z dnia 5.06.2012 r.) wynosił: [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

Według sprawozdania z działalności NFZ za 2011 rok, ewerolimus jest jedną z 10 substancji generujących najwyższy koszt leczenia w ramach w chemioterapii niestandardowej.

Alternatywna technologia medyczna

Autorzy analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny jako komparatory dla ewerolimusu wskazali: refundowaną technologię opcjonalną (sunitynib) oraz placebo (czyli brak leczenia przyczynowego rozumianego, jako naturalny przebieg choroby).

Skuteczność 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.

Wykonano porównanie bezpośrednio ewerolimusu (EVE) + *best supportive care* (BSC) vs placebo (PLC)+BSC. Do analizy włączono badanie z randomizacją porównujące zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*) 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 (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.

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*).

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). Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi oraz częściowej odpowiedzi na leczenie.

Porównanie pośrednie EVE+BSC vs sunitynib (SUN)+BSC

W ramach przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano badań klinicznych porównujących ewerolimus z aktywnym komparatorem w analizowanym wskazaniu. Przedstawiono wyniki porównania pośredniego ewerolimusu i sunitynibu (interwencje stosowane w skojarzeniu z BSC), które wykazało brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą otrzymującą EVE+BSC a grupą stosującą SUN+BSC pod względem przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego.

Bezpieczeństwo stosowania

Informacje z raportu dla porównania bezpośredniego EVE+BSC vs PLC+BSC

U pacjentów otrzymujących EVE+BSC w porównaniu z PLC+BSC statystycznie istotnie częściej występowały działania niepożądane 3/4 stopnia: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunka, nudności, anemia, zapalenie płuc (w tym zapalenie płuc, śródmiąższowa choroba płuc, nacieki w płucach, zwłóknienie płuc), trombocytopenia, gorączka. Występowały też: aftowe zapalenie jamy ustnej, zmęczenie, infekcje, obrzęk obwodowy, zmniejszenie apetytu, ból głowy, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, utrata masy ciała, wymioty, hiperglikemia, choroby paznokci, kaszel, suchość skóry. 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.

Informacje z raportu dla porównania pośredniego EVE+BSC vs SUB+BSC

Zastosowanie ewerolimusu w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym wiązało się z istotnie statystycznie większą szansą wystąpienia obrzęku obwodowego oraz gorączki ogółem, a także istotnie mniejszym ryzykiem wystąpienia neutropenii oraz nadciśnienia ogółem, jak również neutropenii stopnia 3/4 w porównaniu z sunitynibem w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym. W raporcie dla niektórych działań niepożądanych EVE nie wykonano porównania, np. nie przeprowadzono porównania pośredniego w zakresie działań niepożądanych występujących istotnie statystycznie częściej w grupie przyjmującej ewerolimus względem placebo: hiperglikemii, infekcji, zapalenia płuc, świądu.

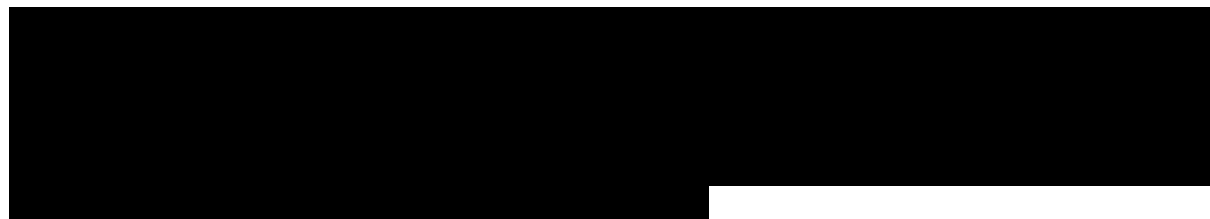
Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego wskazują, że najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 2\%$ w co najmniej jednym badaniu III fazy) to: niedokrwistość, zmęczenie, biegunka, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia, małopłytkowość, limfopenia, neutropenia, hipofosfatemia, hipercholesterolemia, cukrzyca i zapalenie płuc.

W raporcie Europejskiego Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi EMA (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) z 2011 r. dotyczącym oceny ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych guzów neuroendokrynnych zwrócono uwagę na fakt, iż w analizowanych badaniach klinicznie istotne działania niepożądane występowały 1.5-2 razy częściej niż w badaniach wcześniejszych. Za najpoważniejsze działanie niepożądane 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. Stwierdzono, że większość pacjentów może kontynuować terapię ewerolimusem, a działania niepożądane, z powodu których przerwano stosowanie leku, ustępują szybko.

W 2011 r. FDA opublikowało doniesienie o przypadkach niewydolności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), także ze skutkiem śmiertelnym, u pacjentów leczonych produktem Afinitor. Ponadto 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 podwyżściółkowego gwiaździaka olbrzymiokomórkowego (SEGA)- zapalenie śluzówki jamy ustnej, infekcje górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego, gorączka.

W bazie VigiBase (WHO *Global Individual Case Safety Report*) do listopada 2011 r. 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 choroba wrzodowa, 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).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

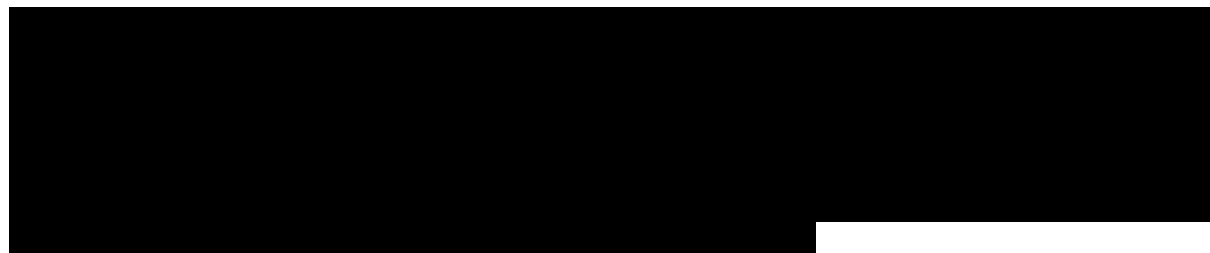
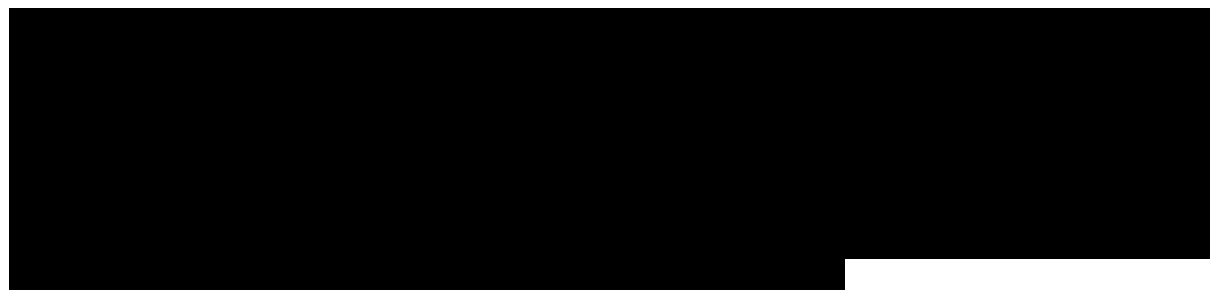


Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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.

Analizę ekonomiczną wykonano przy założeniu finansowania ewerolimusu i sunitynibu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. W modelu Markowa wykorzystanym w analizie dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny wyróżniono 4 stany zdrowotne. W analizie uwzględniono jedynie medyczne koszty bezpośrednie: finansowanie leków stosowanych w analizowanym wskazaniu (Afinitor®, Sutent®); finansowanie procedur medycznych stosowanych wśród pacjentów u których wystąpiła progresja choroby nowotworowej (radioterapia, w tym celowana radioterapia analogami somatostatyny i chemioterapia); współfinansowanie leków stosowanych w ramach najlepszego leczenia objawowego oraz leków stosowanych w leczeniu działań niepożądanych stosowania ewerolimusu lub sunitynibu; finansowanie specjalistycznych porad ambulatoryjnych; finansowanie świadczeń diagnostycznych kosztochłonnych; finansowanie świadczeń kontraktowanych odrębnie; finansowanie innych świadczeń diagnostycznych; finansowanie świadczeń opieki paliatywnej/hospicyjnej; finansowanie innych świadczeń szpitalnych (hospitalizacje według jednorodnych grup pacjentów, JGP).



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem opracowania była ocena wpływu na system ochrony zdrowia podjęcia decyzji o kontynuacji finansowania ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego świadczeń chemioterapii niestandardowej produktu leczniczego ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie czasowym lat 2012-2015 dla scenariusza istniejącego: finansowanie ewerolimusu (Afinitor®) w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu przedmiotowej populacji; oraz scenariusza nowego: brak finansowania ewerolimusu (Afinitor®) w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych.

Koszty generowane przez stosowanie rozważanych schematów leczenia oszacowano na podstawie modelu Markowa. Uwzględniono parametry kosztowe istotne z perspektywy płatnika publicznego, tj. koszt leków Afinitor® i Sutent® (oszacowany zgodnie z zasadami refundacji leków określonymi w ramach ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych i obowiązującym od dnia 1.09.2012r. obwieszczeniem Ministra Zdrowia dotyczącym listy refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych), koszty finansowania procedur medycznych stosowanych wśród pacjentów u których wystąpiła progresja choroby nowotworowej (radioterapia i chemioterapia), współfinansowanie leków stosowanych w ramach BSC oraz w leczeniu działań niepożądanych stosowania ewerolimusu lub sunitynibu, finansowanie specjalistycznych

porad ambulatoryjnych, świadczeń diagnostycznych, świadczeń kontraktowanych odrębnie, świadczeń opieki paliatywnej/hospicyjnej i hospitalizacji według JGP.

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 [REDACTED]

Wielkość populacji docelowej uwzględnionej w analizie wpływu na budżet (pacjenci spełniający kryteria włączenia do terapii i otrzymujący ewerolimus) oszacowano [REDACTED]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS, 2012) uważa, że 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.

W rekomendacji European Society of Medical Oncology (ESMO, 2012) wspomina się 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%.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2012) 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 choroby. Ogółem uwzględnia się następujące terapie: sunitynib lub ewerolimus, chemioterapia cytotoksyczna, oktreotyd.

Polska Unia Onkologii (PUO, 2011) rozważa obecnie możliwość leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem.

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.

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 kości.

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ, 2011) 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.

UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society (UKINTS, 2011) wskazuje, że 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 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.

Grupa ekspertów dla krajów nordyckich (2010) wskazuje, że sunitynib i ewerolimus stanowią opcję terapeutyczną w II i III linii leczenia pacjentów z pNET.

Rekomendacje finansowe.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2012) 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.

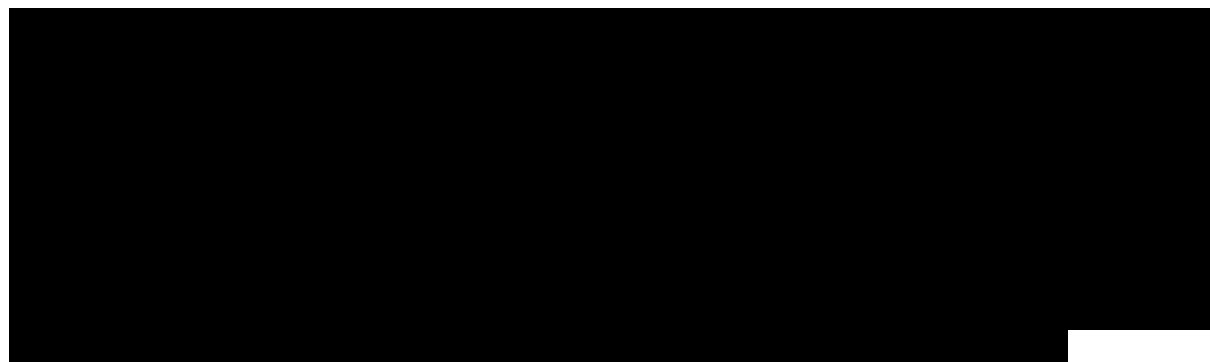
Scottish Medicines Consortium (SMC, 2012) rekomenduje finansowanie ze środków publicznych produktu Afinitor w przedmiotowym wskazaniu: w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Ewerolimus wykazał skuteczność 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.

All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG, 2012) 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 2015 r.

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 celowanej wobec receptorów 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 Fund (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 zacytowaną korzyść z terapii w postaci PFS. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólny koszt dla budżetu jest akceptowalny.

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



Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), uzupełnionego pismami: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12, MZ-PLA-460-13943-12/MM/12, odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, na podstawie art. 31 e ust. 1 art. 31 f ust. 5 oraz art. 31 h ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (tj. Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.
2. Analiza weryfikacyjna Nr: AOTM-OT-431-22/2011. Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego.