



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sunitynib (Sutent[®])
w leczeniu wysoko zróżnicowanych
nowotworów neuroendokrynnych trzustki
nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u
których doszło do progresji choroby
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2011

Warszawa, maj 2012

W przygotowaniu raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wzięli udział:

- ██████████ – Dział Raportów i Oceny Raportów, Wydział Oceny Technologii Medycznych (OT), Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM);
- ██████████ (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji) – Dział Informacji Naukowej i Szkoleń, Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej, AOTM.

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną świadczenia opieki zdrowotnej nie zadeklarowały konfliktu interesów.

W toku prac występowało z prośbami o opinie do następujących ekspertów klinicznych:

1. ██████████,
2. ██████████,
3. ██████████,
4. ██████████,
5. ██████████ (pismem z dnia 07.05.2012 r. poinformował o niemożności przygotowania opinii z powodu braku eksperta z wystarczającym doświadczeniem w przedmiotowym temacie),
6. ██████████,
7. ██████████,
8. ██████████,
9. ██████████,
10. ██████████.

Otrzymano opinię od eksperta, którego nazwisko jest zaznaczone pogrubioną czcionką. Ekspert nie zgłosił konfliktu interesów.

Zastosowane skróty:

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

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy,

ACTH – hormon adrenokortykotropowy,

AE – analiza ekonomiczna,

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,

APD – analiza problemu decyzyjnego,

AS – analogi somatostatyny,

BIA (ang. *budget impact analysis*) – analiza wpływu na budżet,

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie objawowe,

CEAR – *Cost-Effectiveness Analysis Registry*,

CEA – analiza kosztów efektywności,

CDB – cena detaliczna brutto,

CH – cena hurtowa,
CHB – cena hurtowa brutto,
ChPL – charakterystyka produktu leczniczego,
CI – przedział ufności,
CRD – *Center for Reviews and Dissemination*,
CUA – analiza kosztów użyteczności,
dpw – duże pole widzenia (10 dpw = 2mm²),
ECOG – skala sprawności *Eastern Cooperative Oncology Group*,
EMA (ang. *European Medicines Agency*) – Europejska Agencja Leków,
EORT QLQ-C30 (ang. *European Organization for Research and Treatment of Cancer*) – kwestionariusz oceniający jakość życia,
ESMO – *European Society for Medical Oncology*,
EQ-5D – kwestionariusz oceniający jakości życia (akronim *Euro Qol 5D*),
FDA – *Food and Drug Administration*,
GEP-NET (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours*) – neuroendokryne 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,
ln – funkcja logarytmiczna o podstawie naturalnej,
LY (ang. *life years*) – lata życia,
LYG (ang. *life years gained*) – zyskane lata życia,
LYGPF (ang. *life years gained progression free*) – zyskane lata życia wolne od progresji,
max – maksimum,
MEN1 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1,
mg – miligram,
min – minimum,
mln – milion,
MRCC (ang. *metastatic renal cell cancer*) – rak nerki z przerzutami,
MZ – Minister Zdrowia,
NANETS – *North America NeuroEndocrine Tumor Society*,
NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*,
NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) – powszechne kryteria toksyczności Narodowego Instytutu Nowotworów ,
NET (ang. *neuroendocrine tumours*) – nowotwory neuroendokryne,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NHS – *National Health Service*,
NZMMDSA – *New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority*,
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite,
PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie bez progresji,
PICOS (T) – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji,
PLC – placebo,
pNET (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*) – nowotwory neuroendokryne trzustki,
PP – polipeptyd trzustkowy,
PSGN – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynych,
QALY (ang. *quality-adjusted life years*) – lata życia skorygowane o jakość,
QALYG (ang. *quality-adjusted life years gained*) – zyskane lata skorygowane o jakość,
RCT (ang. *randomized controlled trial*) – badanie randomizowane,
RPSFT – *rank-preserving structural failure time*,
Rpz – lek wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania,
S(t) – funkcja przeżycia, określająca prawdopodobieństwo dożycia do czasu t,
SEER – amerykański program *Surveillance, Epidemiology and End Results*,
SMC – *Scottish Medicines Consortium*,

SUN – sunitynib,

tabl. – tabletki,

UCZ – urzędowa cena zbytu,

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

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

vs – *versus*,

WZW – wirusowe zapalenie wątroby,

VIP (ang. *vasoactive intestinal peptide*) – wazoaktywny peptyd jelitowy.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	14
2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej	14
2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	15
2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych	15
2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory	16
2.3.1. Interwencje	16
2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne	17
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	18
2.3.2. Komparatory	18
2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	18
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	19
2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3. Opinie ekspertów	21
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	22
4.1. Rekomendacje kliniczne	22
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	23
5. Finansowanie ze środków publicznych	25
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	28
6. Wskazanie dowodów naukowych	29
6.1. Analiza kliniczna	29
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	29
6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi	31
6.1.3. Wyniki analizy klinicznej	32
6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna	32
6.1.3.1.1. Informacje z raportu	32

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje.....	33
6.1.3.2. Bezpieczeństwo	33
6.1.3.2.1. Informacje z raportu	33
6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje.....	41
6.2. Analiza ekonomiczna.....	41
6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej	41
6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	46
6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej.....	47
6.2.3.1. Informacje z raportu	47
6.2.3.2. Inne odnalezione informacje.....	49
6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia	50
6.3.1. Metodologia oceny	50
6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	53
6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	54
6.3.3.1. Informacje z raportu	54
6.3.3.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w/dla AOTM	56
6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	57
7. Podsumowanie	58
7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	58
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	58
7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	58
8. Piśmiennictwo.....	61
9. Załączniki	65

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-460-12508-40/GB/12)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie **sunitynibu** w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby

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:

sunitynib (Sutent®)

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:

Pfizer Ltd
Ramsgate Road, Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Tab. 1. Producenci potencjalnych komparatorów dla analizowanej technologii.

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/Importer równoległy
Ewerolimus	Afinitor ¹	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA
	Certican (-)	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
	Votubia (-)	NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Interferon alfa	Alfaferone (-)	ALFA WASSERMANN S.P.A., WŁOCHY
	Wellferon 10 M.U. LZ (bd)	GLAXO GROUP LTD., WIELKA BRYTANIA
Doksorubicyna	Adriblastina PFS (-)	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Adrimedac (bd)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Biorubina (bd)	INSTYTUT BIOTECHNOLII ANTYBIOTYK., POLSKA
	Caelyx (-)	SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA
	Doxolem (bd)	LEMERLY S.A. DE C.V., MEKSYK

¹ leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Dokсорubicyna	Doxorubicin Ebewe (bd)	TEVA OPERATIONS SP. Z O.O., POLSKA
	Doxorubicin medac (-)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Doxorubicinum Accord (-)	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Myocet (-)	ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, IRLANDIA
	Rastocin (bd)	PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA
	Xorucin (-)	ESP PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Fluorouracyl	5-Fluorouracil (bd)	F.HOFFMANN LA ROCHE LTD, SZWAJCARIA
	5-Fluorouracil –Ebewe (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 Accord ²	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Fluorouracil VP ³	ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA
Cisplatyna	Cisplatin –Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Cisplatin Teva (-)	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
	Cisplatinum Accord (-)	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Platamine (bd)	PHARMACIA ITALIA S.P.A., WŁOCHY
	Platidiam 10 (bd)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
	Platidiam 25 (bd)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
	Platidiam 50 (bd)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
Karboplatyna	Carbomedac (bd)	MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY
	Carboplatin Accord (-)	ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
	Carboplatin Actavis (bd)	ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA
	Carboplatin BMM Pharma (bd)	BMM PHARMA AB, SZWECJA
	Carboplatin Pfizer (-)	PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA
	Carboplatin Teva 10mg/ml (bd)	TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
	Carboplatin-Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Cycloplatin 150 (bd)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
	Cycloplatin 200 (-)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
	Cycloplatin 450 (bd)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY
Cycloplatin 50 (-)	PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	
Etopozyd	Etoposid-Ebewe (bd)	EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
	Lastet (bd)	EURO NIPPON KAYAKU GMBH, NIEMCY
	Vepesid (bd)	BRISTOL MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O., POLSKA
Oktreotyd	Octrin (+)	SANDOZ GMBH, AUSTRIA
	Sandostatin (+)	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
	Sandostatin Lar (+)	NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY
	Siroctid (+)	CHEMI S.P.A., WŁOCHY
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 zarejestrowane wskazanie „leczenie paliatywne nowotworów złośliwych, zwłaszcza okrężnicy i piersi (...)”

³ zarejestrowane wskazanie „leczenie paliatywne nowotworów złośliwych (...) żołądka i 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 „**sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby**”.

Termin realizacji zlecenia Minister Zdrowia (MZ) określił na **koniec września 2012 r.** (pismo Pana Jakuba Szulca, Sekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 5 marca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12).

Źródło: Korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

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

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

Tab. 2. 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 neuroendokryne G1	(G1) liczba figur podziału <2/10 dpw lub Ki67=2%	wysoko zróżnicowane	niski
guzy neuroendokryne G2	(G2) liczba figur podziału >2<10/10 dpw lub Ki67=3-20%		średni
raki neuroendokryne, typu wielko- lub drobnokomórkowego	(G3) liczba figur podziału >20/10 dpw lub Ki67>20%	nisko zróżnicowane	wysoki
raki mieszane gruczołowo-endokryne	-	-	-
zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe	-	-	-

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

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 (nie wytwarzające 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, spiralną tomografię komputerową, 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.

Tab. 3. 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 neuroglikopenii mogą przypominać upojenie alkoholowe albo przebiegać podobnie jak	Zespół Zollingera i Ellisona (objawy choroby wrzodowej wraz z powikłaniami, tzn. perforacjami i krwotokami, ponadto biegunki, bóle brzucha) ma ok. 47% chorych;	Cukrzyca o łagodnym przebiegu, ubytek masy ciała, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunki i niedokrwistość normo barwnikowa, pełzający rumień nekrotyczny	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,	Objawy są związane z masą guza. „ Zespół hamowania ” występuje (somatostatyna hamuje czynności zewnętrznej i wewnętrzwydzielniczej przewodu pokarmowego) u 19% chorych: łagodna	Objawy zależą od wielkości guza i obecności przerzutów. Ból brzucha, wyczuwalny guz, ubytek masy ciała, żółtaczk mechaniczna.

	<p>napad padaczki. Objawy kliniczne układają się w tzw. triadę Whipple'a i ustępują po podaniu węglowodanów.</p>	<p>wyprzedzają one średnio o 5-7,2 roku rozpoznanie tego rodzaju guza.</p>	<p>(występuje niemal zawsze).</p> <p>Mniej typowe: zakrzepica żył, zatorowość płucna, psychozy, depresja, hipoalbuminemia, niedobór aminokwasów i hipocholesterolemia.</p>	<p>hipokaliemii z zaburzeniami rytmu serca i astenią, kwasicy wskutek utraty węglowodanów (rzadko spotykana kwasica hipochloremiczna).</p> <p>Mniej typowe: hiperkalcemia, rumień wywołany bezpośrednim działaniem VIP na naczynia krwionośne (20%), upośledzona tolerancja glukozy i łagodna cukrzyca.</p>	<p>cukrzyca, kamica pęcherzyka żółciowego, biegunka, stolce tłuszczowe i achlorhydria.</p> <p>W złośliwej postaci: ból brzucha, utrata masy ciała i niedokrwistość.</p> <p>W guzach dwunastnicy i trzustki: zespół von Recklinghausena (nerwiakowłókniakowatość typu 1). Niekiedy niedrożność i krwawienia z przewodu pokarmowego.</p>	
Rozpoznanie	<p>Zmniejszone stężenie glukozy w osoczu <2,2 mmo/l (45 mg/dl), nieanalogicznie duże stężenie insuliny >36 pmol/l (6μIU/ml) oraz stężenie peptydu C >200 pmpl/l.</p> <p>Markerem nieswoistym jest chromogranina B.</p> <p>Próba głodowa, w przypadku wątpliwości oznaczenie proinsuliny.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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: Szczeklik 2010, NANETS (Klimstra) 2010, Hubalewska 2011, PUO 2009, PSGN 2008, Ćwikła 2006.

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Tab. 4. Skutki następstw choroby wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
	<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>

Źródło: Opinia ekspercka

W zaleceniach klinicznych ESMO 2010 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. Natomiast wg amerykańskiego rejestru SEER u pacjentów z pNET z przerzutami wskaźnik ten osiąga tylko 19,5%.

Źródło: ESMO 2010, NCCN 2012

Według publikacji Falconi 2012 5-letnie przeżycie szacuje się od 30% u chorych z nieczynnymi pNET z przerzutami odległymi do 97% u osób z łagodnymi przypadkami insulinoma. 5-letnią przeżywalność u pacjentów z nieczynnymi pNET szacuje się na 43% (Falconi 2012) lub 30-63% (Hubalewska 2011) (przy zastosowaniu agresywnego leczenia nawet 63% – 82%) z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 38 miesięcy.

Źródło: Falconi 2012, Hubalewska 2011

Tab. 5. 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		Guzy wysoko zróżnicowane
% 5-letniego przeżycia	27	35	43	39

Przerzuty występują u: ok 70% pacjentów z VIPomą, \geq 60% – glukagonomą, 60% – gastrinomą (prawdopodobieństwo skorelowane z pierwotnym rozmiarem guza), ok. 50% – somatostatynomą, do 50% – nieczynnymi hormonalnie pNET i 10% – insulinomą.

Źródło: Ramage 2005, Kos-Kudła 2006

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Zidentyfikowano go jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).

Źródło: ChPL Sutent

Sunitynib w leczeniu pacjentów z NET finansowany jest w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem MZ). Ponadto dostępny jest także w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) oraz leczenie raka nerki (MRCC) [patrz pkt. 5.1. niniejszego raportu].

Źródło: Zarządzenie Nr 10/2012/DGL

Zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1

maja 2012 r. produkt leczniczy Sutent® (sunitynib) znajdzie się na wykazie leków dostępnych w ramach programu lekowego od dnia 1 lipca 2012 r.

Źródło: Obwieszczenia MZ (25.04.2012)

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Tab. 6. Istotność przedmiotowej technologii wg opinii eksperckiej.

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”.

Źródło: opinia ekspercka

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tab. 7. Dostępność alternatywnych świadczeń opieki zdrowotnej.

Alternatywne świadczenie opieki zdrowotnej	Tryb finansowania
ewerolimus	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

Według oszacowań przeprowadzonych w analizie wpływu na system ochrony zdrowia dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny liczba chorych z wysoko zróżnicowanymi pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby może wynosić [REDAKTOWANE].

Źródło: BIA

Na podstawie szerokiego zakresu danych epidemiologicznych, wynikającego z dużej rozpiętości pomiędzy wartościami z publikacji tematycznych, liczba chorych na pNET może [REDAKTOWANE].

Źródło: BIA (szczegóły oszacowań w rozdziale 6.3.1, str. 50).

Tab. 8. Liczebność populacji docelowej kwalifikującej się do stosowania przedmiotowej technologii w zaawansowanych pNET wg opinii eksperckiej.

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 Neuroendokrynych) ”.

Źródło: opinia ekspercka

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Tab. 9. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent®.

Interwencja	Sutent®
Substancja czynna	Sunitynib
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L01XE04: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Postać farmaceutyczna	Kapsułki twarde
Droga podania	Doustnie
Dawkowanie	<p>Leczenie powinien rozpocząć lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p>W przypadku pNET zalecana dawka to: 37,5 mg raz/dobę p.o. w sposób ciągły. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy wynosiła 50 mg/dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.</p> <p>W przypadku GIST i MRCC zalecana dawka to: 50 mg raz/dobę p.o. przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i mniejsza niż 25 mg.</p> <p>W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.</p>
Dawkowanie w wybranych grupach	<p>Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest zalecane (brak dostępnych danych). Około 1/3 uczestników badań klinicznych, u której zastosowano produkt miała ≥ 65 lat. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.</p> <p>Nie zaleca się modyfikowania początkowego dawkowania sunitynibu pacjentom z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B wg klasyfikacji Child-Pugh). Produkt nie jest zalecany pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh (brak badań).</p> <p>Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek, czy poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.</p>
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Interakcje z innymi produktami	<p>Równoczesne podanie jednorazowej dawki sunitynibu z silnym inhibitorem CYP3A4:</p> <ul style="list-style-type: none"> ketokonazolem, powodowało u zdrowych ochotników wzrost wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu [sunitynib+podstawowy metabolit] odpowiednio o 49% i 51%. Podawanie sunitynibu jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4 (np. rytonawir, itraconazol, erytromycyna, klarytromycyna, sok grejpfrutowy) może wiązać się ze zwiększeniem stężenia sunitynibu w osoczu. ryfampicyną, powodowało u zdrowych ochotników redukcję wartości C_{max} i $AUC_{0-\infty}$ kompleksu [sunitynib+podstawowy metabolit] odpowiednio o 23% i 46%. Podawanie sunitynibu z silnymi induktorami CYP3A4 (np. deksametazon, fenytoina, karbamazepina, ryfampicyna, fenobarbital lub zioła zawierające ziele dziurawca <i>Hypericum perforatum</i>) może prowadzić do zmniejszenia stężenia sunitynibu. <p>Z tego względu należy unikać jednoczesnego podawania sunitynibu z tymi inhibitorami lub należy rozważyć wybranie do leczenia skojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia lub zwiększenia dawki sunitynibu.</p>

Źródło: ChPL Sutent

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 19 lipca 2006 r. Komisja Europejska przyznała firmie Pfizer Ltd. warunkowe pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Sutent® do obrotu ważne na terytorium Unii Europejskiej. W dniu 11 stycznia 2007 r. przyznano pełne pozwolenie, a w dniu 09 stycznia 2012 r. dokonano jego przedłużenia. Lek jest wydawany na receptę.

Tab. 10. Opakowania produktu leczniczego Sutent® zarejestrowane w procedurze centralnej.

Nr pozwolenia	Dawka	Opakowanie
EU/1/06/347/001	12,5 mg	30 kapsułek twardych
EU/1/06/347/002	25 mg	30 kapsułek twardych
EU/1/06/347/007	37,5 mg	30 kapsułek twardych
EU/1/06/347/003	50 mg	30 kapsułek twardych
EU/1/06/347/004	12,5 mg	28 (4x7) kapsułek twardych
EU/1/06/347/005	25 mg	28 (4x7) kapsułek twardych
EU/1/06/347/008	37,5 mg	28 (4x7) kapsułek twardych
EU/1/06/347/006	50 mg	28 (4x7) kapsułek twardych

Źródło: ChPL Sutent

W dniu 29 listopada 2010 r. EMA rozszerzyła wskazania dla niniejszego produktu leczniczego o leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych pNET z progresją choroby.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000687/WC500057736.pdf

Natomiast FDA dopuściła produkt Sutent® do obrotu w 2006 r. a w dniu 20 maja 2011 r. zatwierdziła go do stosowania w postępujących, wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych miejscowo zaawansowanych lub z progresją choroby.

Źródło: <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm256499.htm>

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Sutent® stosuje się w następujących wskazaniach:

- nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego nieoperacyjne i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;
- rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami u dorosłych;
- wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokryne trzustki nieoperacyjne lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Doświadczenie ze stosowaniem niniejszego produktu w leczeniu I rzutu jest ograniczone.

Źródło: ChPL Sutent

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Zgodnie ze zleceniem MZ niniejsza ocena dotyczy podawania sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Źródło: Korespondencja z MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. 11. Wskazania, w których jest możliwe stosowanie przedmiotowej technologii wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	„Zaawansowane nowotwory neuroendokryne trzustki”.

Źródło: opinia ekspercka

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Szczegółowe informacje o przedmiotowym świadczeniu podano w rozdziale 2. niniejszego raportu.

Podmiot odpowiedzialny firma Pfizer Polska Sp. z o.o. w dniu 16.04.2012 r. przekazała komplet analiz dla przedmiotowego wskazania (pismo znak: 016/16/04/2012/PP/PAP).

Ponadto pismem z dnia 05.03.2012 r. znak: MZ-PLE-460-12509-64/GB/11 MZ zlecił przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM dla świadczenia gwarantowanego: podanie **ewerolimusu** w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym na zasadzie art. 31e ust. 2 ustawy. Termin wydania rekomendacji wyznaczony przez MZ to koniec września 2012 r.

Źródło: Korespondencja z MZ

2.3.2. Komparatory

Tab. 12. Technologie alternatywne według opinii eksperta, rejestracji i rekomendacji klinicznych [opracowanie własne].

Komparator	Opinia ekspercka	Rejestracja w Polsce	Refundacja w Polsce	Rekomendacja			
				polska (PSGN 2008)	amerykańska (NCCN 2012)	europejska (ESMO 2010 i ENETS 2012)	inne
sunitynib	tak	tak	bd	potencjalna korzyść ⁴	tak	nowa opcja	tak ^{5/6}
ewerolimus	tak	tak	bd	nw	tak	nowa opcja	tak ^{5/6}
chemioterapia	tak	nie ¹	tak ²	tak	tak	tak	tak ^{5/6}
analogi somatostatyny	tak	tak	tak ³	tak	tak	tak	tak ^{5/6}
analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177	tak	tak	bd	tak	nw	tak	tak ^{5/nw}

bd – nie wymieniono, bd – brak danych (nie otrzymano informacji z NFZ w związku z czym nie można stwierdzić, że niniejsze substancje stosowane są w przedmiotowym wskazaniu), ¹ patrz tab. 1., ² w ramach katalogu chemioterapii (brak informacji o streptozotocynie), ³ w ramach wykazu leków refundowanych (leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu NET; leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia), ⁴ wyniki badań wymagają potwierdzenia, ⁵ rekomendacja kanadyjska pCODR 2012 (dotyczy tylko sunitynibu), ⁶ wytyczna francuska z 2011 r.

Autorzy analiz dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny w oparciu

Źródło: AEK

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

Tab. 13. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
	<ul style="list-style-type: none"> – Długodziałające analogi somatostatyny; – analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177; – chemioterapia.

Źródło: opinia ekspercka

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

Tab. 14. Interwencje, które mogą obecnie zastąpić przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	„Brak”.

Źródło: opinia ekspercka

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

Tab. 15. Interwencja najtańsza stosowana w przedmiotowym wskazaniu wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177.

Źródło: opinia ekspercka

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

Tab. 16. Interwencja najskuteczniejsza, z którą można porównywać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka
██████████	Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 – średni czas do progresji około 40 miesięcy (na podstawie: <i>Kwekkeboom 2008, Kunikowska 2011</i>).

Źródło: opinia ekspercka

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

Tab. 17. Interwencja rekomendowane w polskich zaleceniach klinicznych, z którą można porównać przedmiotową technologię wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Stanowisko eksperckie
██████████	<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>).

Źródło: opinia ekspercka

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

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 31h 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

3. Opinie ekspertów

Tab. 18. Kluczowe argumenty, przemawiające za i przeciw finansowaniu przedmiotowej technologii ze środków publicznych wg opinii eksperckiej.

Ekspert	Opinia ekspercka	
	argumenty „za”	argumenty „przeciw”
██████████	„Udowodniona skuteczność w badaniu III fazy (korzystny wpływ na przeżycie całkowite, wydłużenie czasu do progresji)” (Raymond 2011)	„Brak informacji, w którym momencie należy włączyć leczenie – bezpośrednio po rozpoznaniu?, w chwili progresji?”

Źródło: opinia ekspercka

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. 19. Odnalezione wytyczne kliniczne i rekomendacje finansowe dotyczące sunitynibu w pNET.

Kraj	Instytucja	Rok	Rodzaj rekomendacji	Uwagi
Wytyczne kliniczne				
Europa	ENETS	2012	pozytywna	I lub II linia leczenia
Stany Zjednoczone	NCCN	2012	pozytywna	-
Francja	FFCD/FNCLCC/GERCOR/SFCD/SFRO/SNFGE	2011	pozytywna	II linia leczenia
Wielka Brytania	UKINTS	2011	pozytywna	-
Kraje nordyckie	Grupa ekspertów	2010	pozytywna	II i III linia leczenia
Rekomendacje finansowe				
Kanada	pCODR ERC	2012	pozytywna warunkowa	po ustaleniu akceptowalnego ICER
Australia	PBAC	2011	negatywna	wysoki i niepewny ICER
Francja	HAS	2011	pozytywna	-
Holandia	CVZ	2011	pozytywna	wartość terapeutyczna sunitynibu porównywalna do ewerolimusa
Szkocja	SMC	2011	pozytywna warunkowa	poprawa opłacalności – <i>Patient Access Scheme</i>
Walia	AWMSG	2011	pozytywna	-

4.1. Rekomendacje kliniczne

Europa, European Neuroendocrine Tumor Society, (ENETS), 2012

Sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii.

Źródło: ENETS 2012

Stany Zjednoczone, National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012

Sunitynib (37,5 mg/d) jest jedną z opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu miejscowo regionalnego nieoperacyjnego i/lub z odległymi przerzutami pNET w przypadku wystąpienia objawów, klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby⁴.

Źródło: NCCN 2011

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

Sunitynib (37,5 mg/j) zaleca się do stosowania w II linii leczenia wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (>30-50%) i/lub z przerzutami do kości⁵.

Źródło: FFCD 2011

⁴ kategoria rekomendacji 2A (na podstawie niższych dowodów naukowych; osiągnięto jednolity konsensus, że stosowanie interwencji jest odpowiednie).

⁵ poziom rekomendacji: A (nie podano wyjaśnienia).

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

Sunitynib (lub ewerolimus) może być stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub z przerzutami) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją (w ocenie radiologicznej w ciągu 12 miesięcy)⁶.

Źródło: UKINTS 2011

Kraje nordyckie, grupa ekspertów, 2010

Sunitynib (i ewerolimus) jest stosowany w II i III linii leczenia u pacjentów z pNET.

Źródło: Nordic 2010

W europejskich zaleceniach klinicznych ESMO z 2010 r. wspomniano o sunitynibie jako produkcie o działaniu antyangiogennym stosowanym w GEP-NET. Natomiast w amerykańskich wytycznych NANETS z 2010 r. podano, że ostatnie badania sugerują, że może mieć on niewielkie działanie przeciwnowotworowe u pacjentów ze złośliwym pNET (w badaniach klinicznych wykazano, że leczenie sunitynibem istotnie wydłuża czas do progresji i przeżycia w porównaniu z placebo). Według polskich zaleceń klinicznych PSGN 2008 wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem sunitynibu są obiecujące, ale wymagają potwierdzenia.

Źródło: ESMO 2010, NANETS 2010, PSGN 2008

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

pCORD ERC **rekomenduje finansowanie** sunitynibu (Sutent[®]) **zależnie od jego kosztowej-efektywności** dostosowanej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno obejmować leczenie pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami pNET, z 0-1 stopniem sprawności wg ECOG, do momentu progresji choroby. Komitet podkreślił całkowitą kliniczną korzyść sunitynibu (znaczne różnice pomiędzy nim a placebo odnośnie obserwowanych HR dla ryzyka zgonu i przeżycia wolnego od progresji) oraz zauważył, że może on nie być uznany za kosztowo-efektywny, jeżeli weźmie się pod uwagę dostarczoną przez producenta cenę i oszacowany przez *Economic Guidance Panel* zakres inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).

Źródło: pCODR ERC 2012

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2011

PBAC **nie rekomenduje finansowania** produktu leczniczego Sutent[®] w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym, dobrze zróżnicowanym pNET z powodu wysokiego i niepewnego ICER.

Źródło: PBAC 2011

Francja, Haute Autorité de Santé (HAS), 2011

HAS wydał **pozytywną opinię o finansowaniu** produktu Sutent[®] (sunitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, z progresją w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach (stopa zwrotu 100%). Dane dotyczące stosowania produktu Sutent[®] w I linii leczenia są ograniczone.

Źródło: HAS 2011

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ), 2011

CVZ **rekomenduje finansowanie** produktu Sutent[®] w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją, na podstawie porównywalnej terapeutycznej wartości sunitynibu z wartością ewerolimusa. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,4 miesiące

⁶ poziom dowodów 1, stopień rekomendacji A (nie podano wyjaśnienia).

w grupie przyjmującej sunitynib w porównaniu do 5,5 miesiąca w grupie placebo (HR=0,42 [95% CI:0,26:0,66]). Porównanie pośrednie pomiędzy sunitynibem i ewerolimusem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści w PFS w porównaniu do placebo.

Źródło: CVZ 2011

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2011

SMC **rekomenduje finansowanie** produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją w obrębie szkockiego NHS. Terapia sunitynibem w porównaniu z placebo poprawia przeżycie wolne od progresji u pacjentów z dobrze zróżnicowanym neuroendokrynym nowotworem trzustki, którzy otrzymywali najlepszą podtrzymującą opiekę, w tym AS, jeżeli były wymagane do kontroli objawów. Rekomendacja wzięła pod uwagę korzyści z *Patient Access Scheme*, który poprawiał opłacalność sunitynibu, dlatego też jest ona **zależna od jego dostępności**.

Źródło: SMC_2011

Walia, All Wales Medicines Strategy Group, (AWMSG), 2011

AWMSG **rekomenduje finansowanie** sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami wysoko zróżnicowanego pNET u dorosłych pacjentów z progresją choroby w obrębie walijskiego NHS. Stosowanie sunitynibu w I linii leczenia jest ograniczone.

Źródło: AWMSG 2011

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem (21.05.2012 r.) nie otrzymano danych z NFZ, o które wystąpiono pismem z dnia 27.04.2012 r. znak: AOTM-OT-431-20(26)/ACh/2011.

Aktualnie sunitynib finansowany jest ze środków publicznych w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych (TPZ): „Leczenie raka nerki” oraz „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”.

Tab. 20. Aktualny stan finansowania sunitynibu ze środków publicznych w ramach TPZ.

Nazwa TPZ*	Kod Programu*	Rozpoznanie kliniczne*	Substancje czynne stosowane w TPZ*	Wycena punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]** sunitynib
„Leczenie raka nerki”	03.0000.084.02	C64	sunitynib lub sorafenib lub ewerolimus	0,9549/1 mg (droga podania p.o.)
„Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”	03.0000.054.02	według opisu programu	imatinib lub sunitynib	

* Załącznik do Zarządzenia nr 24/2012/DGL, ** Załącznik nr 5 do zarządzenia nr 5/2012/DGL; 1 pkt. = 10 PLN.

Zarządzenie Nr 27/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 r. stosuje się do postępowania w sprawie zawarcia lub zmiany umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej, począwszy od umów zawieranych od dnia 1 lipca 2012 r. (patrz poniższa tabela).

Tab. 21. Stan finansowania sunitynibu ze środków publicznych w ramach programów zdrowotnych (lekowych).

Substancja czynna /kod substancji czynnej	Droga podania /wielkość/jednostka	Waga punktowa 2012 jednostki leku [pkt.]*	Kod EAN	Nazwa, postać i dawka leku
Sunitinibum /5.08.09.0000058	p.o./1mg	1	5909990079377	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg
			5909990079384	Sutent, kaps. twarde, 25 mg
			5909990079391	Sutent, kaps. twarde, 50 mg

*[1 pkt. =1 PLN]

Źródło: Zarządzenie Nr 27/2012/DGL

Tab. 22. Ceny produktów leczniczych sunitynibu.

Nazwa, postać i dawka leku, EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	Wysokość limitu [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]	CH/1 mg [PLN]
Sutent, 12,5 mg 28 kaps. twarde (4 blist.po 7 szt.) – 5909990079377	1079.0, Sunitynib	5 340,36	5 714,19	5 714,19	bezpłatne	0	16,326
Sutent, 25 mg 28 kaps. twarde (4 blist.po 7 szt.) – 5909990079384		10 680,72	11 428,37	11 428,37			
Sutent, 50 mg 28 kaps. twarde (4 blist.po 7 szt.) 5909990079391		21 361,45	22 856,75	22 856,75			

UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CH – cena hurtowa.

Źródło: obwieszczenie MZ (25.04.2012)

Obwieszczenie MZ z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. wprowadziło do finansowania w zakresie wskazań pozarejestacyjnych: „Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych” następujące produkty lecznicze: Somatuline Autogel 60 mg, 90 mg, 120 mg; Sandostatin 50 µg/ml, 100 µg/ml, Sandostatin LAR 10 mg, 20 mg.

Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. nie zmieniło refundacji ww. substancji czynnych.

Tab. 23. Ceny produktów leczniczych lanreotydu.

Nazwa, postać i dawka leku, EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CDB [PLN]	Wysokość limitu [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz - 5909991094416	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu*	2703,73	2951,68	2459,9	ryczałt	494,98
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz - 5909991094515		3604,62	3930,73	3689,84		244,09
Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz.a 0,5 ml - 5909991094614		4514,86	4919,79	4919,79		4,27

UCZ – urzędowa cena zbytu, CDB – cena detaliczna brutto, *Zakres wskazań objętych refundacją: Akromegalia; Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu NET; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Źródło: Obwieszczenia MZ (25.04.2012)

Tab. 24. Ceny produktów leczniczych oktreotydu.

Nazwa, postać i dawka leku, EAN	Grupa limitowa	UCZ [PLN]	CDB [PLN]	Wysokość limitu [PLN]	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy [PLN]
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp.a 1 ml - 5909990042715	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	37,8	49,26	43,93	ryczałt	8,53
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp.a 1 ml - 5909990042913		48,6	64,82	64,82	ryczałt	3,2
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml - 5909990459612		3763,04	4098,08	3514,14	ryczałt	587,14
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml - 5909990459711		2306,88	2518,43	1757,07	ryczałt	764,56

UCZ – urzędowa cena zbytu, CDB – cena detaliczna brutto, *Zakres wskazań objętych refundacją: Akromegalia; Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu NET; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia.

Źródło: Obwieszczenie MZ (25.04.2012)

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

Tab. 25. 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 68/2011/DGL, Zarządzenie nr 13/2012/DGL

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

Tab. 26. 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 68/2011/DGL, Zarządzenie nr 13/2012/DGL

Tab. 27. Wyceny interferonu alfa stosowanego u 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
5.08.03.0000388*	Interferonum alfa	inj	1 mln j.u.	4	12,0 mln j m.
5.08.03.0000387*	Interferonum alfa	inj	1 mln j.u.	4	12,0 mln j m.
5.08.04.0000167**	Interferonum alfa	inj	1 mln j.u.	4	nie podano
5.08.04.0000274**	Interferonum alfa stat.	inj	1 mln j.u.	4	nie podano
5.08.04.0000166**	Interferonum alfa	inj	1 mln j.u.	4	nie podano
5.08.04.0000275**	Interferonum alfa stat.	inj	1 mln j.u.	4	nie podano

Źródło: Zarządzenie nr 68/2011/DGL, Zarządzenie nr 13/2012/DGL, Zarządzenie nr 59/2011/DGL, Zarządzenie nr 24/2012/DGL

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Tab. 28. Stan finansowania produktu Sutent® ze środków publicznych w innych krajach [opracowanie własne].

Kraj	Refundacja /poziom refundacji	Komentarz
Belgia	Tak/100%	Dotyczy produktów: Sutent 12,5 mg×30, Sutent 25 mg×30, Sutent 50 mg×30. Brak danych o wskazaniach, w których produkty są refundowane. ¹
Czechy	Tak/70%-72%	Dotyczy produktów: Sutent 12,5 mg×30 (70%), Sutent 25 mg×30 (70%), Sutent 50 mg×30 (72%). Brak danych o wskazaniach, w których produkty są refundowane. ²
Słowacja	Tak/100%	Dotyczy produktów: Sutent 12,5 mg×30, Sutent 25 mg×30, Sutent 50 mg×30. Brak danych o wskazaniach, w których produkty są refundowane. ³
Szwajcaria	Tak	Dotyczy produktów: Sutent 12,5 mg×28, Sutent 25 mg×28, Sutent 50 mg×28. Brak danych o wskazaniach, w których produkty są refundowane.

¹ Źródło: <http://www.inami.fgov.be/drug/fr/index.htm>.

² <http://www.sukl.cz/list-of-reimbursed-medicinal-products-periodical-update-1?lang=2>,

³ http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&lie_nazov=&lie_kod=&atc_kod=L&lie_rc=&atc_nazov=sunitinib&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0®_typ_kod=0&in_kat=INNER&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL,

⁴ <http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?lang=fr> (ostatni dostęp 15.05.2012 r.).

Zgodnie z informacjami zawartymi w analizie problemu decyzyjnego (APD) dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny

Źródło: APD

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

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

[REDACTED]

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

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

Ograniczenia badania Raymond 2011:

- Badanie przerwano wcześniej niż planowano (w dniu 15.04.2009 r.) z powodu dużej liczby zgonów i ciężkich działań niepożądanych w grupie placebo oraz różnicy w PFS faworyzującej sunitynib. Wcześniejsze zakończenie badania z powodu pozytywnych efektów klinicznych może być losowym wynikiem a osiągnięte różnice pomiędzy grupami leczenia mogą być przeszacowane.
- Wyniki dla PFS i OS oparto na uciętych (cenzurowanych) danych; w związku z faktem, iż duża liczba pacjentów żyła w momencie przeprowadzenia cenzurowania, nie osiągnięto mediany dla OS, co mogło obciążyć wyniki w porównywanych grupach i wpłynąć na oszacowanie HR.
- W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny: przed włączeniem do niego stosowało je 68 pacjentów (31 z grupy SUN+BSC i 37 z PLC+BSC), w trakcie badania używało ich: 30 chorych z grupy SUN+BSC i 32 z PLC+BSC. Analizowane odsetki pacjentów są porównywalne w obu grupach, w związku z czym niniejsze ograniczenie nie powinno mieć większego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników.

Ograniczenia AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny:

- W APD rozważano analogi somatostatyny jako interwencję alternatywną, jednak powołując się na zalecenia kliniczne PSGN 2008 uznano, że są one stosowane w I linii leczenia wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych lub z przerzutami. W związku z czym autorzy AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny nie rozpatrywali innych komparatorów poza BSC, tj.: analogi somatostatyny czy chemioterapia. Jednak w przywołanych wytycznych podano, że wskazania do leczenia analogami somatostatyny jest m.in.: „leczenie pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych.”, natomiast chemioterapii – „progresja wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym; progresja wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym i biologicznym.”. W związku z czym w AEK powinno się rozpatrywać powyższe komparatory zgodnie z ww. wytycznymi oraz opinią eksperta [REDACTED].

Źródło: AEK, ocena formalna

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

[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 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 text block]

							^B wg obliczeń analityka AOTM:
OR=0,44 [0,20;0,95], RR=0,52 [0,27;0,97], p=0,04 (RevMan 5.0).							

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Źródło: AEK, Raymond 2011, protokół wyników badania 2009

6.1.3.1.2. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono innych dowodów naukowych niż te włączone do AEK dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny.

6.1.3.2. Bezpieczeństwo

6.1.3.2.1. Informacje z raportu

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Informacje z Charakterystyki Produktu Lecznego – Sutent®

Tab. 37. Działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET po podaniu SUN w badaniach III fazy uszeregowano wg częstości występowania i wszystkich stopni toksyczności NCI-CTC.

Częstość występowania	Działania niepożądane	Wszystkich stopni – n (%)	Stopnia 3 – n (%)	Stopnia 4 – n (%)
Bardzo często	Uczucie zmęczenia/osłabienie	649 (62,6%)	143 (13,8%)	3 (0,3%)
	Biegunka	542 (52,3%)	61 (5,9%)	0 (0,0%)

(>1/10)	Nudności	456 (44,0%)	29 (2,8%)	0 (0,0%)
	Zaburzenia smaku i brak odczuwania smaku	375 (36,2%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt	311 (30,0%)	14 (1,4%)	0 (0,0%)
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	303 (29,2%)	22 (2,1%)	0 (0,0%)
	Zażółcenie skóry/Przebarwienia skórne / Zaburzenia pigmentacji	289 (27,9%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Wymioty	277 (26,7%)	22 (2,1%)	0 (0,0%)
	Niestrawność	263 (25,4%)	10 (1,0%)	0 (0,0%)
	Nadciśnienie tętnicze	236 (22,8%)	96 (9,3%)	0 (0,0%)
	Zespół erytrodyzestezji dłoniowo podeszwowej	230 (22,2%)	66 (6,4%)	0 (0,0%)
	Wysypka	190 (18,3%)	5 (0,5%)	1 (0,1%)
	Zapalenie błon śluzowych	189 (18,2%)	11 (1,1%)	0 (0,0%)
	Ból brzucha lub w nadbrzuchu/wzdęcie	175 (16,9%)	21 (2,0%)	1 (0,1%)
	Zmiany koloru włosów	173 (16,7%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Neutropenia	169 (16,3%)	81 (7,8%)	14 (1,4%)
	Małopłytkowość	155 (14,9%)	55 (5,3%)	9 (0,9%)
	Bóle głowy	145 (14,0%)	6 (0,6%)	0 (0,0%)
	Suchość skóry	142 (13,7%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Ból w kończynach	134 (12,9%)	9 (0,9%)	0 (0,0%)
	Niedokrwistość	131 (12,6%)	34 (3,3%)	6 (0,6%)
	Krwotok z nosa	126 (12,2%)	4 (0,4%)	0 (0,0%)
	Zaparcia	120 (11,6%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Obrzęk/Obrzęk obwodowy/Obrzęk twarzy	120 (11,6%)	5 (0,5%)	0 (0,0%)
	Ból języka	114 (11,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
Odwodnienie	50 (4,8%)	12 (1,2%)	1 (0,1%)	
Często (od ≥1/100 do <1/10)	Zmniejszenie frakcji wyrzutowej	104 (10,1%)	19 (1,8%)	0 (0,0%)
	Ból w jamie ustnej	104 (10,0%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Niedoczynność tarczycy	101 (9,7%)	7 (0,7%)	1 (0,1%)
	Wzdęcie	100 (9,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Łysienie	92 (8,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Suchość w jamie ustnej	90 (8,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Leukopenia	90 (8,7%)	32 (3,1%)	1 (0,1%)
	Bóle mięśniowe	90 (8,7%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Bóle stawowe	87 (8,4%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Rumień	79 (7,6%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Zmniejszenie masy ciała	78 (7,5%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Zmniejszenie liczby białych krwinek także obojętnochłonnych/leukocytów	68 (6,6%)	32 (3,1%)	2 (0,2%)
	Zwiększenie aktywności lipazy	66 (6,4%)	30 (2,9%)	17 (1,6%)
	Duszność	66 (6,4%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Parestezje	63 (6,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zmniejszenie liczby płytek krwi	63 (6,1%)	18 (1,7%)	3 (0,3%)
	Choroba refleksowa przełyku	62 (6,0%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Reakcje skórne	60 (5,8%)	8 (0,8%)	0 (0,0%)
	Gorączka	58 (5,6%)	5 (0,5%)	0 (0,0%)
	Złuszczenie skóry	57 (5,5%)	4 (0,4%)	0 (0,0%)
	Zawroty głowy	57 (5,5%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Neuropatia obwodowa	55 (5,3%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Świąd	52 (5,0%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Zapalenie skóry	50 (4,8%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Zmniejszenie stężenia hemoglobiny	49 (4,7%)	12 (1,2%)	0 (0,0%)
	Obrzęk tkanek oczodołu	48 (4,6%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Bezsenna	46 (4,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększone łzawienie	45 (4,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kurcze mięśni	44 (4,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Dreszcze	42 (4,1%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi	40 (3,9%)	8 (0,8%)	2 (0,2%)

	Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej/Odbarwienie	39 (3,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenie amylazy	37 (3,6%)	17 (1,6%)	2 (0,2%)
	Zmiany skórne	35 (3,4%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Ból gardła	33 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zmiana barwy moczu	33 (3,2%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej	33 (3,2%)	8 (0,8%)	1 (0,1%)
	Nagłe zaczerwienienie twarzy	31 (3,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kaszel	30 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Dysfagia	29 (2,8%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)
	Ból pleców	28 (2,7%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Pęcherze	29 (2,8%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Rogowacenie skóry	27 (2,6%)	5 (0,5%)	0 (0,0%)
	Niedoczulica	27 (2,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej	27 (2,6%)	9 (0,9%)	2 (0,2%)
	Limfopenia	26 (2,5%)	15 (1,4%)	1 (0,1%)
	Krwawienie z dziąseł	26 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi	26 (2,5%)	2 (0,2%)	1 (0,1%)
	Owrzodzenie jamy ustnej	26 (2,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Przeczulica	25 (2,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Ból w klatce piersiowej	23 (2,2%)	5 (0,5%)	0 (0,0%)
	Ból	23 (2,2%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Zapalenie warg	22 (2,1%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Ból odbytu	22 (2,1%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Trądzik	22 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Guzy krwawnicze	22 (2,1%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Obrzęk powiek	19 (1,8%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Uderzenia gorąca	18 (1,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zwiększone ciśnienie tętnicze	18 (1,7%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Duszność wysiłkowa	17 (1,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Depresja	16 (1,5%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Dyskomfort w jamie ustnej	16 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Krwotok z odbytu	16 (1,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu	15 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Suchość błon śluzowych nosa	15 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Wysięk opłucnowy	14 (1,4%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Niedrożność nosa	14 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Dyskomfort w nadbrzuchu	14 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Oslabienie mięśni	14 (1,4%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Zespół rzekomogrypowy	13 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Przebarwienie skóry	13 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Bóle mięśniowo-szkieletowe	12 (1,2%)	2 (0,2%)	0 (0,0%)
	Niewydolność nerek	11 (1,1%)	4 (0,4%)	1 (0,1%)
Niezbyt często (od ≥1/1000 do <1/100)	Egzema	9 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Krwioplucie	9 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zator tętnicy płucnej	8 (0,8%)	0 (0,0%)	7 (0,7%)
	Zapalenie trzustki	7 (0,7%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Zwiększone stężenie TSH	7 (0,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Białkomocz	7 (0,7%)	3 (0,3%)	0 (0,0%)
	Ból gardła i krtani	6 (0,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Nadwrażliwość	4 (0,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Zastoinowa niewydolność serca	4 (0,4%)	3 (0,3%)	1 (0,1%)
	Niewydolność serca	3 (0,3%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
	Kardiomiopatia	3 (0,3%)	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Wysięk osierdziowy	3 (0,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



Źródło: AEK, badania, ChPL Sutent

6.1.3.2.2. Inne odnalezione informacje

Nie odnaleziono informacji nieuwjętych w ChPL Sutent®. W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono przegląd Gupta 2011 dotyczący występowania nadciśnienia i niewydolności serca po leczeniu SUN, jednak z powodu braku dostępu do pełno tekstowej publikacji nie opisano wyników.

Po podaniu SUN zgłaszano przypadki: zapalenia błony śluzowej/jamy ustnej i uszkodzenia nerek (NZMMDSA 2007), martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów z chorobą nowotworową którzy w większości wcześniej lub równocześnie otrzymywali dożylnie bisfosfoniany (URPL 2010) oraz mikroangiopatycznej niedokrwistości hemolitycznej u pacjentów z nowotworami litymi, którzy otrzymywali kombinację z bewacyzumabem (FDA 2008).

Źródło: Gupta 2010, <http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes130.htm>,
http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/1315/original/Komunikat-scan.dat.pdf?1291369977
http://www.fda.gov/downloads/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm126434.pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=Sunitinib&utm_content=10

6.2. Analiza ekonomiczna

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

A table with a grid structure, where most of the cells are filled with black redaction. Only a few cells are visible, showing some text or structure, but the content is largely obscured.

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[REDACTED]	[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

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

Analiza ekonomiczna dostarczona przez podmiot odpowiedzialny spełnia wytyczne oceny technologii medycznych z następującymi wyjątkami:

1. Brak opisu: nie przedstawiono informacji czy ostatni tydzień życia chorego obejmuje jedynie koszt opieki paliatywnej czy uwzględnia także leczenie przeciwbólowe tj. BSC.
2. Brak opisu: nie podano dokładnej długości horyzontu czasowego. Podano informację, że [REDACTED], jednak modelowanie z wykorzystaniem oprogramowania wymaga podania warunków ograniczających długość horyzontu czasowego (z reguły podawane są warunki, które zatrzymują działanie modelu przy bardzo małym prawdopodobieństwie dożycia, np. warunek przeprowadzenie obliczeń w modelu do końca 10 roku, do którego to końcowego momentu prawdopodobieństwo dożycia pacjenta wynosi mniej niż 0,00001%).
3. W dyskusji dotyczącej ograniczeń analizy ekonomicznej nie odniesiono się do jakości przyjętych wartości użyteczności.
4. W ramach analizy wrażliwości nie przeprowadzono obliczeń dla alternatywnych wartości użyteczności stanów zdrowia (dodatkowo, nie podano zakresu wartości dla użyteczności).

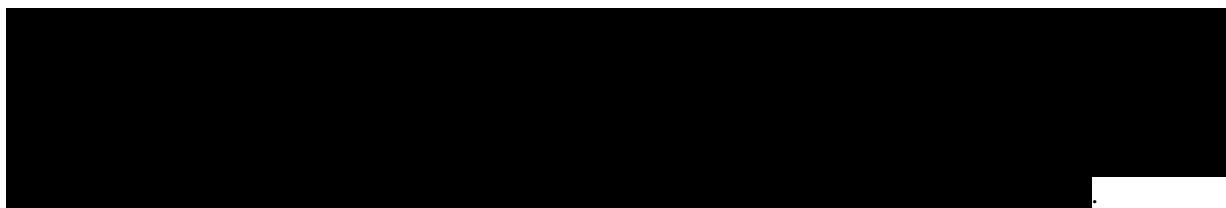
Ograniczenia AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny:

1. [REDACTED]
2. [REDACTED]

3.



4.



Uwagi do założeń AE dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny:

1. Dawkowanie lenograstimu (leczenie neutropenii). Produkt leczniczy Granocyte 34[®] można stosować u pacjentów o powierzchni ciała do 1,8 m² (zgodnie z ChPL).
podczas gdy waga pacjentów, z powodu choroby nowotworowej w przedmiotowym wskazaniu, może być niższa niż w populacji ogólnej. Koszty leczenia działań niepożądanych, jak pokazała analiza wrażliwości w AE, nie wpływają znacząco na wyniki.
2. W analizie ekonomicznej dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny nie uzasadniono zakresu zmienności kosztów leczenia działań niepożądanych oraz kosztów BSC, przyjmując w stosunku do wartości z analizy podstawowej. Jednak, generalnie – jak pokazała analiza wrażliwości – zmiana tych kosztów nie wpływa znacząco na wnioski płynące z analizy podstawowej.

Źródło: AE, ocena formalna, ChPL Granocyte 34

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

--	--	--	--	--

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

6.2.3.2. *Inne odnalezione informacje*

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

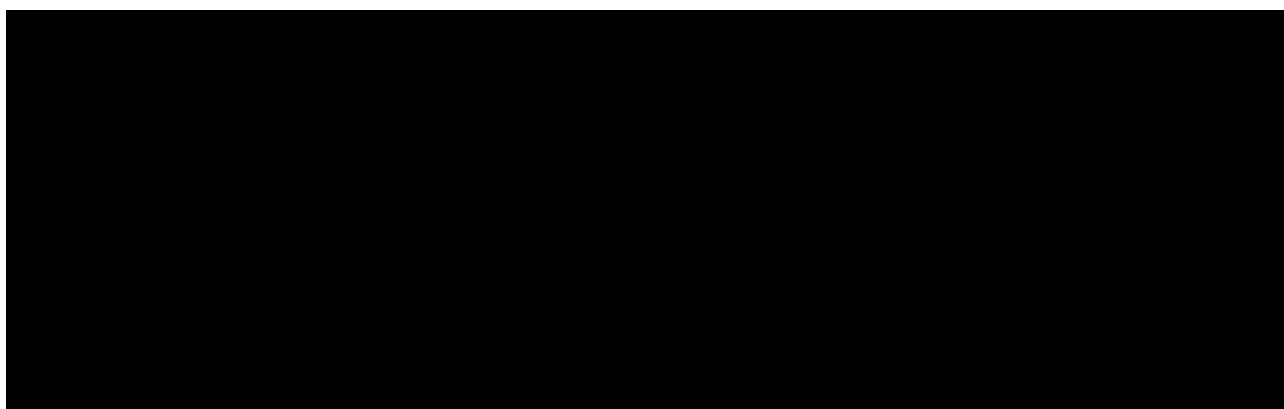


Źródło: AE

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.1. Metodologia oceny

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



[Redacted text block]

[Redacted 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 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]

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.

Ograniczenia analizy wpływające na jej jakość i poziom wiarygodności:

1. Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na [REDACTED] wobec powyższego końcowe oszacowanie należy traktować z pewną dozą ostrożności; w analizie scenariuszy skrajnych rozważano hipotetyczne zakresy wartości, jednak nie uwzględniono możliwie szerokiego zakresu wyłączając z analiz scenariuszy skrajnych możliwy zakres zmienności danych dotyczących zapadalności na GEP-NET oraz odsetka wysoko zróżnicowanych pNET spośród GEP-NET.
2. Nie rozważono innych, [REDACTED], schematów postępowania w przedmiotowym wskazaniu, co argumentowano [REDACTED]; jednocześnie rekomendacje i zalecenia kliniczne wymieniają również inne możliwe schematy postępowania (np. ewerolimus, terapia radioizotopowa w ramach leczenia paliatywnego); BIA powinna uwzględnić schematy postępowania stosowane w praktyce klinicznej; aby wyznaczyć aktualną praktykę kliniczną, należałoby np. przeprowadzić badanie ankietowe w ośrodkach specjalizujących się w leczeniu chorych na przedmiotowe wskazanie, ewentualnie zasięgnąć opinii panelu ekspertów.
3. [REDACTED] w przedmiotowej populacji przyjęto w oparciu o [REDACTED], co wpływa na poziom wiarygodności; przyjęto, że [REDACTED], co zakłada brak finansowania ze środków publicznych również na zasadach chemioterapii niestandardowej.
4. Nie przeanalizowano czy sunitynib jest aktualnie finansowany ze środków publicznych na zasadach chemioterapii niestandardowej.

5. Uwzględniono koszty oraz wyniki zdrowotne, stanowiące rezultat obliczeń [redacted] służącym obliczeniom na potrzeby AE, w związku z powyższym wszystkie ewentualne uwagi lub zastrzeżenia do parametrów kosztowych poczynione w rozdziale 6.2.2 mają przełożenie na BIA.
6. Według metodyki obliczeń [redacted]; w rzeczywistości pacjent, rozpoczynający leczenie w 1. roku, jeśli przeżyje, może generować koszty w następnym roku horyzontu. Poczynione założenie zmniejsza nakłady płatnika w grupie pacjentów leczonych SUN.
7. W kalkulatorze, służącym przeprowadzaniu obliczeń na potrzeby BIA (plik xls), formuły wyznaczające liczbę pacjentów, u których zastosowano leczenie SUN są niepoprawne (arkusz kalkulacyjny „Zużycie zasobów”, zakres komórek C20:D21); formuła dla 1. roku trwania [redacted] wykorzystuje liczebność z 2013 r., a powinna uwzględniać z 2012 r., natomiast dla 2. roku trwania [redacted] uwzględniono liczebność z 2014 r. (w scenariuszu „istniejącym”, zgodnie z opisem w dokumencie tekstowym, 1. rokiem jest 2012 r., a 2. – 2013 r.; scenariusze „istniejący” i „nowy” powinny przedstawiać te same lata); dodatkowo, liczebności populacji docelowej w scenariuszu „istniejącym” (arkusz kalkulacyjny „Zużycie zasobów”, zakres komórek C15:D16) nie są zaokrąglane w dół do liczb całkowitych, jak ma to miejsce w formułach dla scenariusza „nowego” (arkusz „Zużycie zasobów”, zakres komórek C20:D21); opisane w niniejszym punkcie nieprawidłowości nie wpływają na wyniki BIA, tj. brak zaokrągleń dla scenariusza istniejącego jest zauważalny jedynie przy parze udziałów innej niż 100% i 0%, natomiast w latach 2012-2013 populacja przedmiotowa jest na stałym poziomie, co nie generuje błędów skutkiem błędnych odwołań (zakres komórek C20:D21).
8. [redacted]; taka metodyka zaokrągleń obniża łączne koszty w populacji stosującej sunitynib; być może lepszym rozwiązaniem byłoby niezaokrąglanie liczebności – na szacowanie liczebności populacji docelowej składa się aż pięć etapów, a w każdym z tych etapów wykorzystuje się dane epidemiologiczne z towarzyszącym im zakresem niepewności; ostatecznie liczebność populacji docelowej jest niewielka – kilkadziesiąt osób, w związku z czym zaokrąglanie może być zbyt drobiazgowym postępowaniem.

Źródło: BIA, ocena formalna

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

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

[Redacted text]

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

[Redacted text]

[Redacted text]

Źródło: BIA

6.3.3.2. Informacje z analizy wpływu na system ochrony zdrowia wykonanej w AOTM

W niniejszym podrozdziale przedstawiono obliczenia własne analityka AOTM.

Poniższe tabele przedstawia obliczenia przeprowadzone z wykorzystaniem skoroszytu kalkulacyjnego służącego obliczeniom na potrzeby BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny. W obliczeniach przyjęto, że populację docelową w skali roku stanowi grupa 300 pacjentów, co można uznać za górną granicę liczebności (przyjmując, że każdy chory z pNET będzie wraz z postępem choroby kwalifikował się do leczenia SUN; wartość 300 na podstawie stanowiska eksperckiego). Przyjęto, że wszyscy spełnią kryteria włączenia.

Tab. 56. Wyniki BIA według maksymalnej populacji docelowej (300 pacjentów w skali roku).

Etap obliczeń	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2012	2013	1. rok programu	2. rok programu
Sunitynib + BSC [PLN]	0	0	26 166 738	25 933 096
BSC [PLN]	2 051 857	2 038 108	0	0
Całkowite wydatki [PLN]	2 051 857	2 038 108	26 166 738	25 933 096
Inkrementalne wydatki (+) /oszczędności(-) [PLN]	-	-	24 114 881	23 894 989

* tabela przedstawia koszty z perspektywy NFZ.

Wg obliczeń analityka AOTM łączne koszty z perspektywy NFZ leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu przy zakładanym obecnym stanie prawnym oszacowano na 2,05 mln – 2,04 mln PLN w skali roku. Wprowadzenie programu lekowego wiązałoby się z kosztami na poziomie 26,17 mln – 25,93 mln PLN rocznie, a tym samym **zwiększyłyby nakłady NFZ w przedmiotowym wskazaniu o 24,11 mln – 23,89 mln PLN w skali roku.**

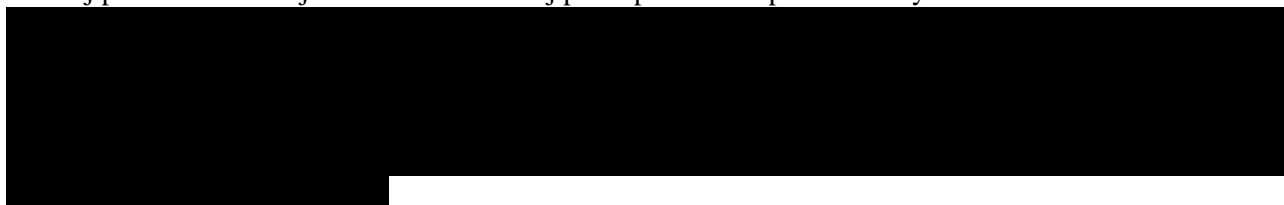
Tab. 57. Wyniki BIA z podziałem na kategorie kosztów na według maksymalnej populacji docelowej (300 pacjentów w skali roku).

Etap obliczeń	Scenariusz „istniejący”		Scenariusz „nowy”	
	2012	2013	1. rok programu	2. rok programu
Koszty programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu [PLN] w tym:	0	0	23 953 210	23 736 595
koszty sunitynibu [PLN]	0	0	23 177 619	22 961 003
koszt związany z podaniem leku [PLN]	0	0	153 181	153 181
koszty diagnostyki i monitorowania [PLN]	0	0	622 411	622 411

Koszty monitorowania [PLN]	30 900	30 900	9 375	9 375
Koszty analogów somatostatyny [PLN]	1 535 108	1 522 217	1 809 344	1 794 151
Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) [PLN]	100 681	99 822	154 443	153 126
Koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych [PLN]	5 409	5 409	118 155	117 639
Koszty opieki paliatywnej [PLN]	379 759	379 759	122 210	122 210
Koszt całkowity [PLN]	2 051 857	2 038 108	26 166 738	25 933 096

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Poniżej podano informacje z BIA dostarczonej przez podmiot odpowiedzialny:



Źródło: BIA

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

Źródło: AE

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

[Redacted] uważa, że „stosowanie leku w w/w wskazaniu powinno być finansowane ze środków publicznych”.

Źródło: opinia ekspercka

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 „**sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby**”.

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynnych), 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, interferon α), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Sunitynib (SUN) hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej. Aktualnie jest on dostępny w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego oraz leczenie raka nerki. W przedmiotowym wskazaniu może być także finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem MZ).

Analiza kliniczna

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza ekonomiczna

[Redacted text block]

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Przy założeniu liczebności populacji docelowej na poziomie 300 pacjentów w skali roku (potencjalnie maksymalna liczebność populacji docelowej) łączne koszty z perspektywy NFZ leczenia chorych w przedmiotowym wskazaniu przy zakładanym obecnym stanie prawnym oszacowano na 2,05 mln – 2,04 mln PLN w skali roku. Wprowadzenie programu lekowego wiązałoby się z kosztami na poziomie 26,17 mln – 25,93 mln PLN rocznie, co **zwiększyłoby nakłady NFZ w przedmiotowym wskazaniu o 24,11 mln – 23,89 mln PLN w skali roku**. Koszty SUN oszacowano na poziomie około 23 mln PLN w skali roku.

Odnaleziono 5 wytycznych klinicznych (europejską i amerykańską z 2012 r., francuską i brytyjską z 2011 r. oraz nordycką z 2010 r.), które zalecają stosowanie SUN u pacjentów z zaawansowanym wysoko zróżnicowanym pNET (nieoperacyjnym lub z przerzutami) po progresji choroby, a także 5 pozytywnych rekomendacji (kanadyjska z 2012 r., francuska, holenderska, szkocka, walijska z 2011 r.) dotyczących finansowania produktu Sutent® w przedmiotowym wskazaniu oraz 1 negatywną rekomendację (australijską z 2011 r.) z powodu uzyskania wysokiego i niepewnego ICER.

W wyniku własnego wyszukiwania odnaleziono informacje o finansowaniu SUN ze środków publicznych (brak informacji o finansowaniu w przedmiotowym wskazaniu) w: Belgii (100%), Czechach (70%-72%), Słowacji (100%), Szwajcarii.

[REDACTED]

8. Piśmiennictwo

AE	██████████ Sunitynib w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2012
AEK	██████████ Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby Instytut Arcana, Kraków 2012
Aparicio-Gallego 2011	Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, Firvida-Perez JL, Vazquez-Estevéz S, Lazaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. <i>Anticancer Drugs</i> 2011 Jan;22(1):1-8
APD	██████████ Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby, Instytut Arcana, Kraków 2012
AWMSG 2011	Final Appraisal Recommendation Sunitinib (Sutent®) Advice No: 1111 – September 2011 (http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Sunitinib%20%28Sutent%29%20FAR%20Website.pdf)
Barriuso 2010	Barriuso J, Grande E, Quindos Varela M, Sereno M, Lopez C, Sepulveda J, Vaz MA, Martinez V, Aparicio LA, Castellano D. Sunitinib efficacy and tolerability in patients with neuroendocrine tumors out of a trial: a spanish multicenter cohort. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Supplement 8) 2010: viii264-viii270. [Abstract]
BIA	██████████ Sunitynib w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2012
BIL 2012	Strona internetowa Ministerstwa Zdrowia. Informator o lekach. http://bil.aptek.pl/servlet/leki/search (ostatni dostęp 14.05.2012 r.)
Choueiri 2010	Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010;28(13):2280-5.
ChPL Granocyte 34	Charakterystyka produktu leczniczego Granocyte 34 http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/pn/charakterystyka/2012-01-13_Granocyte%2034_ChPL.pdf (ostatni dostęp 14.05.2012 r.)
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	Pharmacotherapeutic 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
Ćwikła 2006	Ćwikła JB., Walecki J., Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2006; 1 (1): 29–44
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
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 2010	Öberg K., G. Åkerström G., Rindi G., Jelic S., Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Supplement 5): v223–v227, 2010 http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v223.full.pdf+html
Ewer 2008	Ewer MS, Lenihan DJ, Khakoo AY. Sunitinib-related cardiotoxicity: an interdisciplinary issue. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med</i> 2008 Jul;5(7):364-5.
Faivre 2006	Faivre,S.; Delbaldo,C.; Vera,K.; Robert,C.; Lozahic,S.; Lassau,N.; Bello,C.; Deprimo,S.; Brega,N.; Massimini,G.; Armand,J.P.; Scigalla,P.; Raymond,E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2006;24:25-35.
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	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.google.pl/search?q=FDA&ie=utf-8&oe=utf-8&aq=t&rls=org_mozilla:pl:official&client=firefox-a
FFCD 2011	Cadiot G., <i>Tumeurs endocrines digestives</i> , 12/05/2011 http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf
Grande 2011	Grande E, Diez JJ, Pachon V, Vaz MA, Longo F, Guillen C, et al. Response by Choi criteria to sunitinib plus octreotide LAR in a functional heavily pretreated advanced pancreatic neuroendocrine tumor. <i>Anticancer Drugs</i> 2011 Feb 14.
Gupta 2011	Gupta, R. and Maitland, M.L. (2011): Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. <i>Current Hypertension Reports Volume 13, Number 6 (2011)</i> , 430-435, DOI: 10.1007/s11906-011-0229-4
GUS 2008	Główny Urząd Statystyczny. Prognoza ludności na lata 2008-2035. http://www.stat.gov.pl/gus/5840_8708_PLK_HTML.htm
HAS 2011	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS (11 mai 2011) 21 septembre 2011 SUTENT 12,5 mg, gélule (CIP 3821022) Boîte de 28 gélules, SUTENT 25 mg, gélule (CIP 3821039) Boîte de 28 gélules, SUTENT 50 mg, gélule (CIP 3821045) Boîte de 28 gélules (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/sutent_21092011_synthese_ct10136.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
Ishak 2011	Ishak J, Valle J, van Cutsem E, et al. Overall survival analysis of sunitinib after adjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Poster, presented at the 8th Annual ENETS conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011.
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.
Je 2009	Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Lancet Oncol</i> 2009 Oct;10(10):967-74.
Johns 2011	Johns A, Eatock M, Johal S. Cost-utility of sunitinib for treatment of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors in Scotland and Wales. Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9.
Kanasal 2012	Kanasal A, Chao R, Patyna S, et al. Cost-effectiveness of sunitinib in patients with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors in Netherlands. Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9.
Khakoo 2008	Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. <i>Cancer</i> 2008 Jun;112(11):2500-8.
Korespondencja MZ	Pismo Pana Adama Fronczaka z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, Pismo Pana Jakuba Szulca z dnia 5 marca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12
Kos-Kudła 2006	Kos-Kudła B., Zemczak A., Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynych układu pokarmowego, <i>Endokrynol Pol</i> 2006; 2 (57): 174–186
Kulke 2008	Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008;26(20):3403-10.
Lee 2011	Lee Y, Jung S, Choi HJ, Kim MJ, Kim TM, Park KS, Kim SY. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. <i>Diabetes Research and Clinical Practice</i> 2011; 93: e68-e70.
Lipworth 2009	Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. <i>Oncology</i> 2009;77(5):257-71.
Maitland 2008	Maitland ML. Cardiovascular toxicity of new agents. <i>Clin Adv Hematol Oncol</i> 2008 Sep;6(9):657-9.
McKenzie 2009	McKenzie L, van der Pol M. Mapping the EORTC QLQ C-30 onto the EQ-5D instrument: the potential to estimate QALYs without generic preference data. <i>Value Health</i> , 2009, 12(1), 167-171.
MEDSAFE	New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority

	http://www.medsafe.govt.nz/profs/adverse/Minutes130.htm
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. NANETS GUIDELINES. Pancreas 2010;39: 707Y712 http://nanets.net/pdfs/pancreas/04.pdf
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, Acta Oncologica, 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. Cancer Metastasis Rev. 2011 Mar; 30 Suppl 1:3-7.
Obwieszczenie MZ (25.04.2012)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=19796
Obwieszczenie MZ (27.02.2012)	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 27 lutego 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2012 r. http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/akt_27022012.pdf
Ocena formalna	Ocena formalna zgodności z wytycznymi oceny technologii medycznych
Opinia ekspercka	Opinia ██████████ z dnia 16.05.2012 r.
PBAC 2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent®, July 2011 http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/17E2E1BEDC8569BBCA25793B00117C87/\$File/Sunitinib%20SUTENT%20Pfizer%20PSD%206-8%202011-07%20FINAL.pdf
pCODR ERC 2012	Final Recommendation for sunitinib malate (Sutent) for pNETs pERC Meeting: February 16, 2012; pERC Reconsideration: April 19, 2012 http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-sutent-pnet-fn-rec.pdf
Protokół badania 2008	CLINICAL PROTOCOL, A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUNITINIB (SU011248, SUTENT®) VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ADVANCED/METASTATIC WELL-DIFFERENTIATED PANCREATIC ISLET CELL TUMORS, Final Protocol Amendment 4, July 10 2008
Protokół wyników badania 2009	A Phase III Randomized, Double-Blind Study of Sunitinib (SU011248, Sutent®) Versus Placebo in Patients with Progressive Advanced/Metastatic Well-Differentiated Pancreatic Islet Cell Tumors. Protocol A6181111 – 23 October 2009 – Final
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 Neuroendokrynych). Endokrynol Pol 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 2005	Ramage JK., et al., Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours, Gut 2005;54(Suppl IV):iv1–iv16. doi: 10.1136/gut.2004.053314
Raymond 2011	Raymond E, Dahan L, Raoul JL. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. N Engl J Med. 2011 Feb 10; 364(6): 501-13.
Rosenbaum 2008	Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Supportive Care in Cancer 2008;16(6):557-66
SCM 2011	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja dla leku Sutent®: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sunitinib_Sutent_FINAL_APRIL_2011_for_web_site.pdf (ostatni dostęp 14.05.2012 r.)
Soares 2011	Soares M, Ines M, Contente M. Cost-effectiveness of sunitinib in patients with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors in Portugal. Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9.
Strosberg 2012	Strosberg JR, Weber JM, Choi J, Campos TL, Valone TL, Han G, Schell MJ, Kvols LK. A phase II

	clinical trial od sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. <i>Annals of Oncology</i> 2012. doi:10.1093/annonc/mdr614.
Szczeklik 2010	Szczeklik A. (red) <i>Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010, str. 1222-1231</i>
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/
Wyszukiwanie	Protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych w medycznych bazach danych Sutent® (Sunitynib) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. 21.05.2012
Vaklavas 2010	Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? <i>Oncologist</i> 2010;15(2):130-41.
Valle 2011	Valle J, Niccoli P, Raoul J-I, Bang Y-J, et al. Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. Poster, presented at the 2011 European Multidisciplinary cancer congress, Stockholm, Sweden, September 23-27 2011.
Zarządzenie nr 13/2012/DGL	Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 13/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 7 marca 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie Nr 59/2011/DGL	Załącznik nr 1h do Zarządzenia Nr 59/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
Zarządzenie nr 68/2011	Załącznik nr 1f do Zarządzenia Nr 68/2011/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 18 października 2011 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapii
Zarządzenie Nr 10/2012/DGL	Zarządzenie Nr 10/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 15 lutego 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
Zarządzenie Nr 24/2012/DGL	Załącznik do Zarządzenia Nr 24/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 27 kwietnia 2012r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne
Zhu 2009	Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. <i>Acta Oncol</i> 2009;48(1):9-17.

9. Załączniki

- AW-1. [REDACTED] Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby, Instytut Arcana, Kraków 2012
- AW-2. [REDACTED] Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby Instytut Arcana, Kraków 2012
- AW-3. [REDACTED] Sunitynib w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (nieoperacyjnych lub z przerzutami) u pacjentów z progresją choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Instytut Arcana, Kraków 2012