



Rekomendacja nr 20/2012

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

z dnia 28 maja 2012 r.

w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) 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 to choroba rzadka stanowiąca 4% wszystkich NET. Klincycznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim lub średnim stopniu złośliwości), 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.

Zapadalność na pNET wynosi od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Według amerykańskich wytycznych National Comprehensive Cancer Network (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.

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 według amerykańskiego rejestru SEER, u pacjentów z pNET z przerzutami wskaźnik ten osiąga tylko 19,5%. 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% (Hublewska 2011) (przy zastosowaniu agresywnego leczenia nawet 63% – 82%) z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 38 miesięcy.

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (na podstawie *Rejestru Nowotworów Neuroendokrynych*), liczba nowych przypadków zaawansowanego pNET rocznie osiąga poziom 300 zachorowań, 16% chorych ma przerzuty do węzłów chłonnych, a 38% przerzuty odległe w chwili rozpoznania.

Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna

pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie lub paliatywnie oraz zachowawczo: farmakoterapią objawową (diazoksyd w guzie insulinowym i inhibitory pompy protonowej w guzie gastrynowym), terapią celowaną (analogi somatostatyny (AS) krótkodziałające i długodziałające, interferon α), chemioterapią wielolekową, gdy zostaną wyczerpane inne sposoby leczenia i obserwuje się postęp choroby nowotworowej (streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna lub cisplatyna/karboplatyna, etopozyd), terapią radioizotopową – leczenie paliatywne, w przypadku nieoperacyjnego nowotworu wysoko zróżnicowanego (AS znakowane izotopem promieniotwórczym głównie lutetem i/lub itrem).

Opis wnioskowanego świadczenia

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej. 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 glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).³

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.³

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy podawania sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Sunitynib w leczeniu pacjentów z NET finansowany jest w ramach programu chemioterapii niestandardowej (zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia (MZ)). Ponadto dostępny jest w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) oraz leczenie raka nerki (MRCC)

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 (leczenie GIST oraz leczenie MRCC) od dnia 1 lipca 2012 r.

Efektywność kliniczna

W celu określenia efektywności klinicznej i bezpieczeństwa oceniono raport dostarczony przez podmiot odpowiedzialny oraz wykonano wyszukiwania własne w bazach: Pubmed, Embase, Cochrane Library.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Bezpieczeństwo stosowania

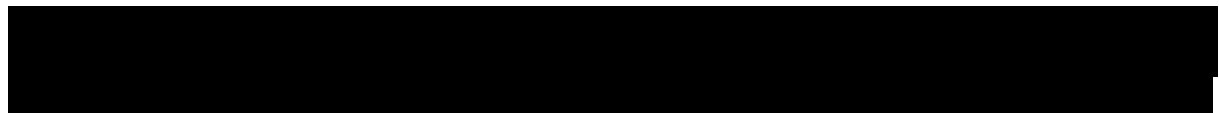
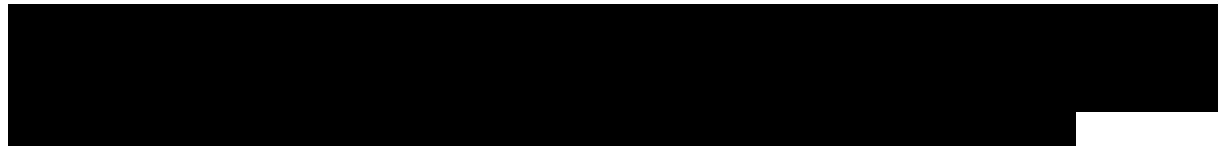
[Redacted text block]

[Redacted text block]

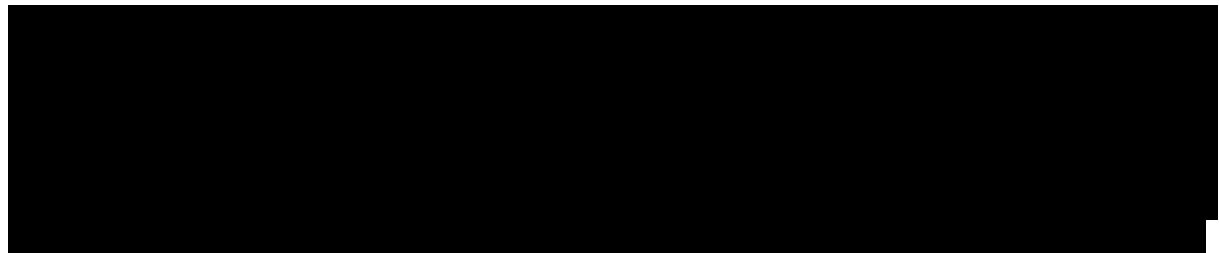
[Redacted text block]



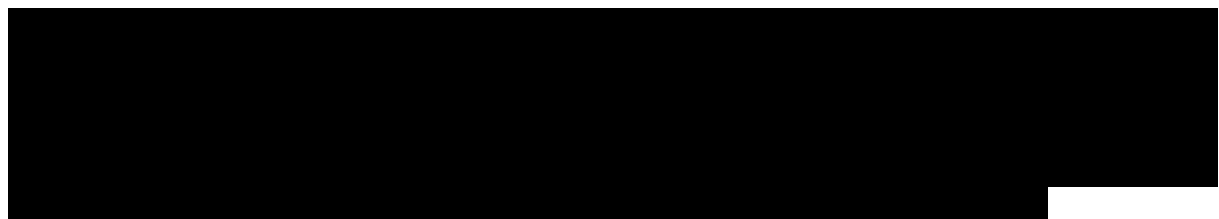
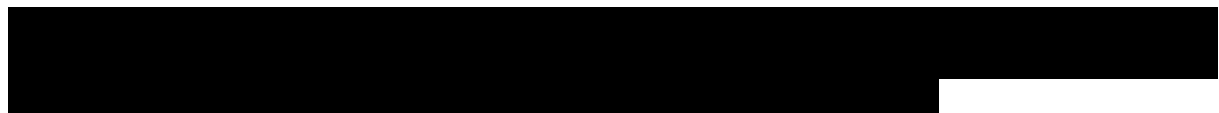
Z charakterystyki produktu leczniczego dla sunitynibu wynika, że do najczęstszych działań niepożądanych występujących po SUN należą: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa oraz zaburzenia hematologiczne. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).



Efektywność kosztowa



Wpływ na budżet płatnika



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 skali roku.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Rekomendacje kliniczne

European Neuroendocrine Tumor Society, (ENETS, 2012) wskazuje, że sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET, stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii.

Według National Comprehensive Cancer Network (NCCN, 2012) sunitynib 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 choroby.

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 (SFCO), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE), 2011 zalecają sunitynib do stosowania w II linii leczenia wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (>30-50%) i/lub z przerzutami do kości.

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

Grupa ekspertów krajów nordyckich (2010) wskazują, że sunitynib (i ewerolimus) jest stosowany w II i III linii leczenia u pacjentów z pNET.

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, iż 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.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

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

Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC, 2011) nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Sutent® w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym pNET z powodu wysokiego i niepewnego wskaźnika ICER.

Haute Autorité de Santé (HAS, 2011) 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.

College voor zorgverzekeringen (CVZ, 2011) 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 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.

Scottish Medicines Consortium (SMC, 2011) 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 wysoko zróżnicowanym pNET 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.

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

Finansowanie ze środków publicznych

Z wyszukiwań własnych Agencji wynika, że produkt Sutent jest finansowany ze środków publicznych w Belgii, Czechach, Słowacji i Szwajcarii, brak jest jednak danych, w jakich wskazaniach jest on refundowany.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5 grudnia 2011 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11), uzupełnionego pismem z dnia 5 marca 2012 roku (znak pisma: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”, na podstawie art. 31e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r.

o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-20/2011. Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.