



Rekomendacja nr 30/2014

z dnia 28 stycznia 2014 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C49.1, C49.2, C41.4, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C49.1 - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem; C49.2 - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem; C41.4 - kości i chrząstki stawowe: kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna, ale jedynie u chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego, u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. *alveolar soft part sarcoma*, ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, sunitynib stanowi jedyną opcję terapeutyczną i powinien być finansowany ze środków publicznych. Skuteczność leku w ASPS potwierdzają odnalezione badania i opisane w nich czasy przeżycia całkowitego chorych. Także ekspert kliniczny, poproszony przez Agencję o opinię, pozytywnie wypowiedział się o finansowaniu sunitynibu w tej populacji chorych.

W przypadku mięsaków innych niż ASPS, kwalifikowanych do kodów C49.1, C49.2, C41.4, brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną sunitynibu. Zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych nie wymieniają wnioskowanej technologii, jako opcji terapeutycznych stosowanych standardowo w terapii mięsaków tkanek miękkich i kości. Dlatego też technologia nie powinna być finansowana w tych przypadkach.

Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sunitynib, stosowanego w programie chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu



finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.

Przedmiot wniosku

Wniosek dotyczy usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej obejmującego podanie sunitynibu w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C49.1 - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem; C49.2 - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem; C41.4 - kości i chrząstki stawowe: kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna; na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Opierając się na analizie możliwych rozpoznań, zgodnych z przedmiotowymi kodami ICD-10: C49.1, C49.2, C41.4, w których sunitynib mógłby być stosowany, opinii eksperta oraz na wynikach przeglądu systematycznego ustalono, iż problem zdrowotny dotyczy mięsaków o różnej klasyfikacji histologicznej.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą rzadkich nowotworów wywodzących się z tkanki pochodzenia mezenchymalnego. Anatomiczne najczęściej występującym umiejscowieniem MTM są kończyny (ok. 50%), jama otrzewnej (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%).

Etiologia mięsaków w większości przypadków jest nieznana. Zwiększone ryzyko zachorowania występuje w przypadku zespołów uwarunkowanych genetycznie, chorób predysponujących (np. przewlekły obrzęk chłonny), schorzeń przebiegających z immunosupresją, ekspozycji na określone czynniki środowiskowe.

Zachorowalność na MTM kształtuje się na podobnym poziomie u obu płci, z niewielką przewagą występowania u mężczyzn i jest podobna w różnych regionach geograficznych. W Polsce MTM stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (1,5-2 zachorowań na 100 000 – <1000 rocznie). MTM obejmują dwie kategorie ICD-10: w tym C49 – nowotwory złośliwe tkanki łącznej.

Mięsaki kości u dorosłych stanowią heterogenną grupę bardzo rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego (poniżej 0,5% nowych przypadków nowotworów złośliwych rocznie). Lokalizacja mięsaków głównie dotyczy dystalnej części kości udowej (ok. 50% - okolica stawu kolanowego), proksymalnej części kości piszczelowej lub kości ramiennej (w głowie kości strzałkowej). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub kości płaskich, kręgosłupa i miednicy. W części przypadków ich szczegółowa histogeneza nie jest znana.

Pierwotne nowotwory złośliwe kości stanowią około 0,2% wszystkich nowotworów u osób dorosłych. W Polsce notuje się około 60-100 nowych zachorowań na osteosarcoma rocznie. Odnotowuje się dwa szczyty zachorowań: I – od okresu dojrzewania płciowego do 3. dekady życia (80%) oraz II – w 6-7. dekadzie życia (20%).

Opis wnioskowanego świadczenia

Sunitynib (produkt leczniczy Sutent) hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście guzów, neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej. Jest bezpośrednim inhibitorem receptora 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).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sutent, sunitynib 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 neuroendokrynne trzustki nieoperacyjne lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Produkt leczniczy Sutent w ocenianym wskazaniu nie znajduje się na wykazie leków refundowanych, a obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Ponadto sunitynib finansowany jest w ramach programów lekowych:

- leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48);
- Leczenie raka nerki (ICD-10 C64);
- Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4).

Alternatywna technologia medyczna

Według odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej podstawową opcją terapeutyczną w leczeniu mięsaków jest resekcja guza z negatywnym marginesem zdrowej tkanki. U pacjentów z chorobą resztkową oraz w przypadku marginesów pozytywnych rekomendowana jest radioterapia. Guzy nieoperacyjne mogą być leczone radioterapią, chemoradiacją lub chemioterapią. Chemioterapia adjuwantowa nie jest rutynowo rekomendowana.

Natomiast ekspert kliniczny, od którego otrzymano opinię, uważa, iż terapia sunitynibem powinna być stosowana tylko we wskazaniu: leczenie zaawansowanego mięsaka pęcherzykowego, a przypadku powyższego rozpoznania terapię opcjonalną może stanowić tylko BSC.

Skuteczność kliniczna

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów tkanek miękkich i kości, w tym mięsaków. Analiza została przygotowana w oparciu o wyszukiwanie systematyczne doniesień naukowych o najwyższym dostępnym poziomie wiarygodności. Do analizy włączono 4 badania pierwotne:

- 2 badania RCT II fazy odnośnie terapii SUN mięsaków zróżnicowanych pod względem histologicznym (Mahmood 2011, George 2009);
- 1 prospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w populacji dzieci i młodzieży odnośnie zastosowania SUN w terapii ASPS (Orbach 2013);
- 1 badanie retrospektywne przeprowadzone w małej grupie pacjentów z postępującym, przerzutowym ASPS (Stacchiotti 2011).

We włączonych do analizy badaniach, zarówno RCT jak i nRCT odpowiedź na leczenie oceniano według kryteriów RECIST dla guzów litych (PR-odpowiedź częściowa, SD-stabilizacja choroby, PD-progresja choroby) oraz wyznaczono wartości przeżycia całkowitego (OS), przeżycia wolnego od progresji (PFS) oraz EFS rozumianego jako przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą nowotworową.

W badaniu Mahmood 2011 częściową odpowiedź na poziomie 8%. odnotowano jedynie w przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (*leiomyosarcoma*) Stabilizacja choroby wystąpiła u 77% pacjentów, a najwyższy odsetek odpowiedzi odnotowano w subpopulacji z leiomyosarcoma – 92%. Trzy miesięczne przeżycie wolne od progresji (mediana) dla populacji ogólnej wystąpiło u 57% pacjentów, natomiast po pół roku wystąpiła redukcja PFS do 26% chorych. Mediana przeżycia całkowitego w zależności od rodzaju nowotworu wahała się od 9,2 do 17 miesięcy.

Odnosnie terapii ASPS z zastosowaniem sunitynibu, w badaniu Orbach 2013, 5-letnie przeżycie całkowite i EFS osiągnęło odpowiednio 82% i 67% pacjentów z pierwotnymi zmianami

umiejscowionymi na kończynach oraz 87% i 68% chorych z populacji ogólnej, natomiast 10-letnie przeżycie obserwowano u 78%, a EFS u 63% chorych.

Natomiast w badaniu Stacchiotti 2011 podano informacje odnośnie długości przeżycia wolnego od progresji. Mediana PFS wyniosła 17 miesięcy; 6-miesięczny PFS osiągnęło 88% chorych leczonych sunitynibem. Po 3 miesiącach terapii u 55% pacjentów wystąpiła odpowiedź oceniana jako częściowa, u 33% jako choroba stabilna, a u 10% zaobserwowano progresję choroby.

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

Bezpieczeństwo stosowania

Do poważnych działań niepożądanych (stopień 3/4) występujących w badaniach włączonych do analizy klinicznej należała: trombocytopenia, neutropenia oraz zmęczenie i zapalenie błony śluzowej. Ponadto w badaniu Mahmood 2011 odnotowano AE w stopniu 4 tj. krwotok, zaburzenia pracy lewego przedsionka.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sutent (sunitynib), najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych były: niewydolność nerek (g. 3/4), niewydolność serca (g. 3), zator tętnicy płucnej (g. 4), perforacja przewodu pokarmowego (g. 3), krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego (g. 3), przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/10$) to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) ukł. oddechowego, dróg moczowych, skóry, ropień; zaburzenia żołądka i przetyku (zapalenie przetyku).

W ChPL znajdują się również ostrzeżenia odnośnie stosowania sunitynibu z innymi lekami, które są jednocześnie z silnymi inhibitorami CYP3A4.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia wskazują, że w 2012 r. sunitynibem leczono 7 pacjentów we wnioskowanych kodach ICD10, a całkowity koszt terapii wyniósł 3 329 038,89 PLN, natomiast w roku 2013 r. (pierwsze półrocze) leczono 5 pacjentów, a całkowita kwota terapii wyniosła 1 581 555,78 PLN.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W ramach przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wytycznych odnoszących się bezpośrednio do stosowania sunitynibu w ocenianych wskazaniach. Jedynie w rekomendacji NCCN 2012 opisano możliwość zastosowania sunitynibu w terapii mięsaków tkanek miękkich, *angiosarcoma*, *chordoma*, ASPS (siła rekomendacji 2B) w IV stopniu zaawansowania.

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sunitynibu w leczeniu nowotworów tkanek miękkich oraz kości.

Nie odnaleziono informacji świadczących o finansowaniu ze środków publicznych sunitynibu w terapii mięsaków tkanek miękkich i kości w innych krajach.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 02.10.2013 r. (znak: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C49.1, C49.2, C41.4, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku 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 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie

usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Piśmiennictwo:

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Raport nr: AOTM- DS-431-29-2013. Sunitynib w rozpoznaniach ICD-10: C41.4, C49.1, C49.2. Raport skrócony ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej.