



Stanowisko Rady Przejrzystości  
nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie:  
sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9,  
realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia  
chemioterapii niestandardowej”

*Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.*

**Uzasadnienie**

*Sunitynib wykazał się aktywnością w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki względem grupy poddanej jedynie obserwacji, zarówno pod względem wpływu na przeżycie całkowite jak i czas wolny od progresji. Jednakże wyniki leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki przy użyciu sunitynibu skojarzeniu z gemcytabiną, w terapii II linii względem gemcytabiny w monoterapii wykazało brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS wskazując na jego marginalną skuteczność w porównaniu ze standardowym leczeniem w leczeniu gruczołowego raka trzustki.*

**Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej:

- Sunitynib we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

**Problem zdrowotny**

Rak gruczołowy trzustki

Kod ICD-10: C25.9 – nowotwór złośliwy trzustki (nieokreślone).

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 r.ż., zaś najczęściej występuje po 50 r.ż. (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.

Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast ok. 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.



Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną chemioterapią i radioterapią.

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu, takie jak: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz chemioterapię (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

#### Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich pNET.

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. insulinoma) – 20-25% i gastrynowe (ang. gastrinoma) – 15%.

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

#### Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sunitynib (SUN) hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), 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). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki (raków gruczołowych) – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym. Natomiast w odniesieniu do terapii pNEN, zgodnie z opinią eksperta, nie istnieje świadczenie alternatywne dla ocenianej chemioterapii (kapecytabiną).

### **Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania**

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych odnaleziono i włączono do analizy klinicznej:

- 1 przegląd systematyczny, z datą odcięcia – 30 listopada 2011 r., dotyczący terapii celowanej molekularnie stosowanych w przerzutowym raku trzustki (Zagouri 2013) oraz ponadto 1 badanie randomizowane II fazy, które badało skuteczność i bezpieczeństwo terapii podtrzymującej sunitynibem względem braku dalszego leczenia u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki (Reni 2013). Ponadto opisano również, przedstawione w publikacji Sarris 2013, wyniki badania Richly 2013, które zostały zaprezentowane na corocznym spotkaniu ASCO, które odbyło się w 2013 r. Dotyczą one zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

#### Podsumowanie skuteczności klinicznej

##### *Rak gruczołowy trzustki:*

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013: SUN w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Również zgodnie z wynikami badania II fazy, przedstawionymi na spotkaniu ASCO w 2013 r. (publikacja Sarris 2013) zastosowanie terapii skojarzonej SUNGEM względem GEM w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność (brak istotnej statystycznie poprawy PFS oraz OS: mediany dla porównania SUNGEM vs. GEM, wyniosły odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg.,  $p=0,74$  i 30,4 tyg. vs. 36,7 tyg.,  $p=0,44$ ). Natomiast na podstawie badania RCT II fazy, w którym porównywano zastosowanie SUN względem grupy, poddanej jedynie obserwacji, w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: 6 mies. PFS w grupie chorych leczonych SUN osiągnęło 22,2% (95%CI: 6,2-38,2) względem 3,6% (95%CI: 0-10,6) w grupie kontrolnej,  $p<0,01$ , zaś 2-letni OS osiągnęło odpowiednio: 22,9% (95%CI: 5,6-40,0) vs. 7,1% (95%CI: 0-16,8). Ponadto również w grupie chorych leczonych SUN względem grupy kontrolnej wykazano istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS, odpowiednio: 3,2 mies. (rozstęp kwartylny: 2,1-5,1) vs. 2,0 mies. (rozstęp kwartylny: 1,8-3,2) – wartość HR= 0,51 (95%CI: 0,29–0,89),  $p<0,01$ . Na podstawie powyższych wyników autorzy badania uznali, iż terapia podtrzymująca sunitynibem, stosowana u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, jest obiecującą metodą prowadzenia kolejnych linii leczenia u tych pacjentów.

##### *Nowotwór neuroendokryny trzustki:*

Nie odnaleziono żadnych badań, które badały by zastosowane sunitynibu w monoterapii lub jakimkolwiek schemacie chemioterapii w powyższej populacji.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z treścią ChPL Sutent najczęściej występującymi ADR są: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość). Ponadto stwierdzono, iż podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Natomiast do najbardziej ciężkich ADR sunitynibu zaliczono: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy).

Na podstawie wyników badania Reni 2013, które porównywało chorych zrandomizowanych do grupy leczonej SUN względem grupy pacjentów poddanej jedynie obserwacji, wykazano, iż najczęściej występującymi objawami toksyczności (w dowolnym stopniu nasilenia) są: małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (12%) oraz biegunka (8%).

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Sunitynib są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych. Szczegółowe wskazania wg ICD-10, w zakresie których są finansowane ze środków publicznych ww. substancje czynne zdefiniowano w załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.42 z dnia 24 lutego 2014 r).

W ramach programów lekowych ze środków publicznych sunitynib jest finansowany w programach lekowych: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Poziom odpłatności dla pacjenta w zakresie substancji czynnych finansowanych w ramach programów lekowych to – bezpłatnie.

### **Analiza ekonomiczna**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną (odnaleziono 1 badanie jednoramienne, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia – obserwacją chorych) w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy.

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych odpowiednio kodami ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8 i C25.9 oraz C25.9, zgodnymi ze zleceniem Ministra Zdrowia. Wszystkie zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania tych substancji czynnych w ich wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4. Poniżej przedstawiono podsumowanie treści odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej (zarówno w leczeniu raków gruczołowych trzustki jak również pNET).

Sunitynib jest zalecany, przez wszystkie opisane rekomendacje kliniczne, do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu, zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

.....  
Przewodniczący Rady Przejrzystości  
prof. Tomasz Pasierski

**Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 1. Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9); 2. Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2); 3. Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1) 4. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9), AOTM-OT-431-2/2014, marzec 2014 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.