



## Rekomendacja nr 199/2014

z dnia 18 sierpnia 2014 r.

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice trzustki), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice trzustki), realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.

#### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.8 Nowotwór złośliwy (zmiana przekraczająca granice trzustki), w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Zgodnie z wynikami odnalezionych badań klinicznych, sunitynib w terapii podtrzymującej, zastosowanej po zakończeniu I linii leczenia chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, w porównaniu do poddanych jedynie obserwacji, wykazał potencjalną aktywność na przeżycie wolne od progresji choroby oraz przeżycie całkowite, jednakże badanie to było badaniem o ograniczonej wiarygodności (badanie RCT II fazy, przeprowadzonym w grupie jedynie 55 chorych), zaś uzyskane wyniki wymagają potwierdzenia w kolejnych badaniach.

Wyniki leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki przy użyciu sunitynibu z gemcytabiną, w II linii leczenia, względem monoterapii gemcytabiną, wykazują brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego. Wskazuje to na marginalną skuteczność sunitynibu w mono i polichemioterapii w porównaniu ze standardowym leczeniem gruczolowego raka trzustki.

Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu raka gruczolowego trzustki, określonego kodem ICD-10: C25 lub z rozszerzeniem C25.8.



## 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: C25.8 w trybie: art. 31e 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

Kod ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki (zmiana przekraczająca granice trzustki).

W Polsce zapadalność na nowotwór złośliwy trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 5,8/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 4,0/100 000/rok (dane z 2011 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 wieloogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych PUO 2011: „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 skojarzona chemioterapia z 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).

## Opis wnioskowanego świadczenia

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.

Sunitynib nie ma statusu leku sierocego ani w Unii Europejskiej ani w USA.

Sunitynib jest zarejestrowany w leczeniu:

- nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. *Gastrointestinal stromal tumour*, GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;

- leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (ang. *Metastatic renal cell carcinoma*, MRCC) u dorosłych;
- leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (ang. *Pancreatic neuroendocrine tumours*, pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Doświadczenie ze stosowaniem produktu SUTENT w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone.

Zlecenie MZ dotyczy podawania sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 – Nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki.

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2014 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56) sunitynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach dostępności refundacyjnej w programach lekowych:

- „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” [załącznik B.3.];
- „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” [załącznik B.53.];
- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)” [załącznik B.10.]

Poziom odpłatności dla pacjenta w programach lekowych to – „bezpłatnie”.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną). Ponadto w leczeniu nowotworów trzustki może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana była przede wszystkim gemcytabina (GEM) w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym.

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu – leczeniu złośliwych nowotworów trzustki – są gemcytabina w monoterapii oraz terapia skojarzona 5-FU i kwasem folinowym.

### **Skuteczność kliniczna**

W ramach oceny skuteczności klinicznej przeprowadzono wyszukiwanie w bazach danych oraz przeszukano bazę specyficzną dla opracowań wtórnych. Dodatkowo w trakcie selekcji pełnych tekstów publikacji, przeszukano ich referencje w celu odnalezienia innych publikacji, które mogłyby uzupełnić niniejszą analizę kliniczną.

W wyniku wykonanego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dla sunitynibu 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*), opisano w nim jednoramienne badanie II fazy *O'Reilly 2010*, w którym oceniano zastosowanie SUN w II linii leczenia, chorych na progresywnego przerzutowego gruczolakoraka trzustki, u których w I linii terapii była stosowana CTH oparta na GEM, jak również 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 2013r. Badanie to dotyczy zastosowania terapii skojarzonej: gemcytabina + sunitynib vs gemcytabina w monoterapii, jako I linii leczenia chorych na zaawansowanego gruczolakoraka trzustki.

Głównym ograniczeniem dostępnych dowodów naukowych jest brak badań RCT III fazy dla zastosowania sunitynibu w leczeniu raków gruczołowych trzustki, niezależnie od linii leczenia. W odnalezionych badaniach RCT, w których przedstawiono charakterystykę populacji z uwzględnieniem umiejscowienia guza, włączano również chorych z nowotworem trzustki kwalifikowanym do innych niż oceniane kody ICD-10, zaś wyniki były raportowane łącznie, nie uwzględniając umiejscowienia guza. Ze względu na powyższe nie było możliwe uzyskanie wyników dotyczących jedynie populacji ocenianej, a w Analizie klinicznej przedstawiono wyniki łączne, niezależnie od umiejscowienia guza. Ponadto badanie *Reni 2013* zostało przeprowadzone na stosunkowo małej populacji, co może mieć istotny wpływ na wiarygodność zewnętrznych uzyskanych w nim wyników i wniosków, a wyniki badania *Richly 2013* nie zostały opublikowane w postaci pełnego tekstu, lecz zawarte w abstrakcie i posterze konferencyjnym, co stanowi znaczące ograniczenie ich wiarygodności.

Ograniczenia analizy: Wg zlecenia MZ ocena ma dotyczyć rozpoznania wg kodu ICD-10: C25.8 – nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki. Zastosowanie tak szczegółowego wyszukiwania zawężonego do wymienionego kodu ICD-10 w medycznych bazach danych nie było możliwe do realizacji, dlatego też przeprowadzono szerokie wyszukiwanie dotyczące wskazania głównego wg kategorii 3 znakowej tj. C25. Umożliwiło to zachowanie odpowiedniej czułości zastosowanej strategii. Należy zauważyć, iż w większości z odnalezionych publikacji nie doprecyzowano lokalizacji nowotworu do części trzustki, w której/których rozwinął się nowotwór, a jeżeli nawet taka informacja została zawarta jedynie w charakterystyce populacji, zaś wyniki były podawane łącznie (niezależnie od lokalizacji guza w trzustce). Z uwagi na powyższe do przeglądu włączano wszystkie badania, które zostały przeprowadzone na chorych z nowotworem trzustki, które spełniały pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji z przeglądu. Przegląd nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego.

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego *Zagouri 2013*: sunitynib (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* – abstrakt *Richly 2013*) zastosowanie terapii skojarzonej gemcytabina z sunitynibem (SUNGEM) w porównaniu do podawania gemcytabiny w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność (brak istotnej statystycznie poprawy mediany PFS oraz OS: dla porównania SUNGEM vs. GEM, wyniosły one odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg.,  $p=0,74$  oraz 30,4 tyg. vs. 36,7 tyg.,  $p=0,44$ ). Natomiast na podstawie badania RCT II fazy (*Reni 2013*), w którym porównywano zastosowanie SUN jako terapii podtrzymującej względem grupy, poddanej jedynie obserwacji, w leczeniu przerzutowego raka trzustki, wykazano, że: 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) pacjentów 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 dalszego leczenia u tych pacjentów.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z treścią *ChPL Sutent* najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (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) były: małopłytkowość, zapalenia jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były to: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (po 12%), jak również biegunka (8%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej. Podczas przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono, bowiem jedynie 1 badanie jednoramienne, oraz jedno badanie opublikowane jedynie w formie abstraktu i posteru konferencyjnego, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia, jako terapii podtrzymującej po zakończeniu I linii leczenia – obserwacją chorych (*Reni 2013*). Należy szczególnie podkreślić, iż badanie to ze względu na małą liczebność populacji (włączono jedynie 55 chorych), uniemożliwia jednoznaczne wnioskowanie o realnej skuteczności sunitynibu, jako terapii podtrzymującej na podstawie uzyskanych w nim wyników oraz obarcza dużą niepewnością istotność statystyczną wykazanych różnic pomiędzy badanymi grupami.

Zostało to podkreślone w wytycznych NCCN z 2014 roku (wersja 2), w których to wskazano, iż wyniki powyższego badania mogą jedynie sugerować możliwość zastosowania inhibitorów angiogenezy (do których zalicza się sunitynib) w terapii podtrzymującej zaawansowanego raka trzustki.

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

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianym wskazaniu (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

Według danych otrzymanych z NFZ w I połowie 2014 roku dla sunitynibu wydano jedną zgodę, na leczenie rozpoznania zgodnego z ocenianym kodem ICD-10 (C25.8), o wartości: 9 580,20 zł, co stanowi 7,41% łącznej kwoty przeznaczonej na finansowanie ze środków publicznych produktów leczniczych w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w rozpoznaniu: C25.8 w I połowie 2014 roku. W piśmie tym podano, iż pacjent, który otrzymał oceniane świadczenie nadal żyje.

Nie określono liczby mg substancji czynnych, wyliczanych ze zgód, jak również nie podano wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, oraz liczby cykli obejmujących jedną zgodę. Powyższe uniemożliwia określenie kosztu jednego cyklu terapii sunitynibem w ocenianym wskazaniu.

Z danych uzyskanych z Ministerstwa Zdrowia dotyczących chemioterapii niestandardowej za 1 i 2 kwartał 2014 r. w I kwartale br. wydano jedną zgodę na leczenie nowotworu złośliwego trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki (kod ICD-10: C25.8), zaś wartość tegoż świadczenia, na które wydano zgodę, wynosiła: 28 740,60 zł. W II kwartale br. nie złożono wniosków o akceptację finansowania ze środków publicznych sunitynibu w ocenianym wskazaniu.

## **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji klinicznych, ani refundacyjnych odnoszących się do stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów złośliwych trzustki, określonych kodem ICD-10: C25.8, zgodnym ze zleceniem Ministra Zdrowia. Jedynie wytyczne The National Comprehensive Cancer Network 2014 (*NCCN 2014*) wskazywały, na podstawie jednego badania II fazy, iż SUN potencjalnie mógłby być stosowany jako leczenie podtrzymujące u chorych z nawrotem choroby, po zakończeniu leczenia I fazy. Jednakże w wytycznych tych podkreślono, iż konieczne jest przeprowadzenie dalszych badań, w celu potwierdzenia uzyskanych wyników. Wszystkie inne zidentyfikowane rekomendacje odnosiły się do stosowania ocenianej substancji czynnej w jej wskazaniach rejestracyjnych, w tym nowotworach neuroendokrynnych trzustki, zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C25.4.

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 7.07.2014 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń refundowanych świadczenia realizowanego w ramach chemii niestandardowej - podanie sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.8 Zmiana przekraczająca granice jednego umiejscowienia w obrębie trzustki, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 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 249/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 249/2014 z dnia 18 sierpnia 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C25.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.
2. Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, zmiana przekraczająca granice trzustki (C25.8). Raport AOTM-OT-431-28/2014.