



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sunitynibum**  
**we wskazaniach:**  
**leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49):**  
**mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma)**  
**w stadium miejscowego zaawansowania lub**  
**uogólnienia przy braku możliwości radykalnego**  
**leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat**  
**i powyżej**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.28.2019  
(Aneks do raportu nr: OT.434.8.2016)

Data ukończenia: 10 czerwca 2019 r.

## Spis treści

<b>1. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>3</b>
<b>2. Rekomendacje kliniczne .....</b>	<b>4</b>
2.1. Wskazanie dowodów naukowych .....	5
2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	5
2.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
2.1.3. Wyniki analizy skuteczności .....	7
2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	7
2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej .....	9
<b>3. Źródła.....</b>	<b>10</b>
<b>4. Załączniki.....</b>	<b>11</b>
4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania .....	11
4.2. Strategia wyszukiwania publikacji .....	11

## 1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 784 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr BOR.434.8.2016 z dnia 4 lipca 2016 r., na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 206/2016 z dnia 16 lipca 2016 r. (zlecenie 157/2016 w BIP Agencji) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sunitynib we wskazaniach innych niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w opracowaniu BOR.434.8.2016 w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2019 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2019 r. (Dz. Urz. z 2019 r., poz. 38) w ramach programów lekowych refundowane są obecnie 3 produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitynib:

- Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg,
- Sutent, kaps. twarde, 25 mg,
- Sutent, kaps. twarde, 50 mg.

Wyżej wymienione produkty finansowane są łącznie w 4 programach lekowych, w tym 2 prezentacje leku w dawce 12,5 i 25 mg refundowane są we wskazaniu off-label w ramach programu lekowego B.8. – Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49).

Produkty lecznicze Sutent zarejestrowane są we wskazaniach:

- Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. GIST, Gastrointestinal stromal tumour) – Sutent jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.
- Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. MRCC, Metastatic renal cell carcinoma) – Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych.
- Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pNET, Pancreatic neuroendocrine tumours) – Sutent jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

## 2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 17.05.2019 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie AOTMiT z lipca 2016 roku. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych polskich, europejskich (ogólnoeuropejskich) i międzynarodowych (ogólnoświatowych). Ze względu na to, że w raporcie BOR.434.8.2016 wyszukiwanie wytycznych przeprowadzono w kwietniu i maju 2016 r., w niniejszym raporcie zdecydowano się uwzględnić wytyczne opublikowane po 1 stycznia 2016 r.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), [https://ptok.pl/strona\\_glowna](https://ptok.pl/strona_glowna)
- European Society for Medical Oncology (ESMO), <https://www.esmo.org/>
- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Wyszukiwanie niesystematyczne przy użyciu wyszukiwarki internetowej, z zastosowaniem słów kluczowych:
  - wyszukiwanie w języku polskim:
    - mięsaki tkanek miękkich, mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich
    - zalecenia/rekomendacje/standardy/wytyczne/konsensus
  - wyszukiwanie w języku angielskim:
    - soft tissue sarcoma, soft part sarcoma, alveolar soft part sarcoma, sunitinibum, sunitinib,
    - guidelines, recommendations
    - european/international/world.

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich odnaleziono wytyczne polskie PTOK 2017 oraz europejskie ESMO 2018. W obu dokumentach wymieniono sunitynib jako lek stosowany w mięsaku pęcherzykowatym tkanek miękkich. W europejskich wytycznych, zaznaczono, że sunitynib należy stosować, gdy cel molekularny terapii nie został doprecyzowany. Jedynie w wytycznych ESMO 2018 wskazano, iż rekomendacja opiera się na retrospektywnych badaniach kohortowych lub badaniach kliniczno-kontrolnych, a stopień rekomendacji IV C wskazuje, iż lek jest rekomendowany opcjonalnie. Wytyczne te są zgodne z wytycznymi zaprezentowanymi w raporcie z 2016 r. Sześć z 8 opracowań rekomendacji klinicznych wskazywało możliwość stosowania sunitynibu w leczeniu mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich. Niemniej należy zauważyć, iż w wytycznych ESMO 2012/2014 poziom dowodów, na podstawie których opracowano rekomendację określono na III, tj. prospektywne badania kohortowe (poziom wyższy niż w najnowszych wytycznych).

**Tabela 1. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej dotyczący analizowanych wskazań**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2017 (Polska)	<p><u>Wytyczne postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w mięsakach tkanek miękkich u dorosłych</u></p> <p>Wytyczne wskazują na postępowania skojarzone – połączenie leczenia chirurgicznego z radioterapią i niekiedy chemioterapią oraz rehabilitacją.</p> <p><b>Sunitynibum</b> jest wskazywany jako lek stosowany u pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma).</p> <p><i>Nie podano poziomu dowodów i siły rekomendacji.</i></p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>
ESMO-EURACAN 2018 (europejskie)	<p><u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w diagnostyce, leczeniu i obserwacji w mięsakach tkanek miękkich i narządów trzewnych.</u></p> <p>Leczenie zaawansowanych i przerzutowych nowotworów</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Sunitynib i cedyranib są zalecane do stosowania w zaawansowanej/ przerzutowej chorobie w przypadku mięsaków pęcherzykowych tkanek miękkich, gdzie cel molekularny nie został jeszcze sprecyzowany [IV, C].</li> </ul> <p><i>Poziom dowodów</i></p> <p><i>I – Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania dobrej jakości (niskie ryzyko błędu) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności</i></p> <p><i>II – Małe randomizowane badania kliniczne lub duże randomizowane badania, w których występuje podejrzenie popełnienia błędu (niższej jakości pod względem metodologicznym) lub metaanalizy takich prób lub prób z wykazaną heterogenicznością</i></p> <p><i>III – Prospektywne badania kohortowe</i></p> <p><i>IV – Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne</i></p> <p><i>V – Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji</i></p> <p><i>A – Silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną korzyścią kliniczną, silnie zalecane</i></p> <p><i>B – Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane</i></p> <p><i>C – Niewystarczające dowody potwierdzające skuteczność lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub występowania niekorzystnych zdarzeń (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalna</i></p> <p><i>D – Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystny wynik, na ogół nie zalecane</i></p> <p><i>E – Silne dowody na brak skuteczności lub niekorzystny wynik, nigdy nie zalecane</i></p> <p><i>Konflikt interesów: autorzy zgłosili potencjalne źródła konfliktu interesów</i></p>

ESMO-EURACAN – European Society for Medical Oncology – European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers, **PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologiczne

## 2.1. Wskazanie dowodów naukowych

### 2.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w kwietniu 2016 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających sunitynib w leczeniu mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.05.2019 r. w bazach medycznych Medline (via PubMed), Embase oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 06.04.2016 r., tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie nr BOR.434.8.2016.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

**Populacja:** dorośli pacjenci z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich.

**Interwencja:** sunitynib.

**Komparator:** bez ograniczeń.

**Punkty końcowe:** dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w analizowanej populacji pacjentów.

**Typ badań:** przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, badania retrospektywne, opisy serii przypadków obejmujące co najmniej 5 pacjentów oraz prace przeglądowe dotyczące analizowanych wskazań.<sup>1</sup>

**Inne:** publikacje w języku angielskim i polskim, pełne teksty publikacji.

## 2.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy jedno badanie retrospektywne Jagodzińska-Mucha 2017, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w leczeniu przerzutowego, nieresekcyjnego mięsaka pęcherzykowatego tkanek miękkich.

Dodatkowo do analizy włączono badanie Li 2016, które nie w pełni odpowiada kryteriom włączenia do niniejszej analizy, gdyż badanie obejmuje populację zarówno osób dorosłych, jak i dzieci (mediana wieku 25 lat (zakres: 14 – 40)).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę badań włączonych do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do analizy**

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Jagodzińska-Mucha 2017</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak zewnętrznych źródeł finansowania            Zgłoszono potencjalny konflikt interesów jednego ze współautorów.</p>	<p>Badanie retrospektywne uwzględniające wyniki leczenia pacjentów w latach 2009 – 2015 w 1 ośrodku referencyjnym zajmującym się leczeniem mięsaka tkanek miękkich.</p> <p>Interwencja: sunitynib – dawka początkowa u 14 pacjentów: 37,5 mg/ dzień, u 1 pacjenta 50 mg/ dzień w schemacie 4 tygodnie terapii/ 2 tygodnie przerwy.</p> <p>Badanie było kontynuowane do wystąpienia progresji choroby (PD) potwierdzonej w tomografii komputerowej lub w przypadku nieakceptowalnej toksyczności.</p> <p>Średni czas trwania okresu obserwacji po rozpoczęciu leczenia sunitynibem: 38 miesięcy (zakres: 5 – 69 mies.)</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieresekcyjny mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich z przerzutami (choroba pierwotna z przerzutami lub choroba uogólniona, która wystąpiła po leczeniu guza pierwotnego (przerzuty do płuc i/ lub do kości).</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 15            Mediana wieku w momencie diagnozy: 32 lata (zakres: 18 – 57 lat).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby, zgonu lub do ostatniej wizyty follow-up,</li> <li>przeżycie całkowite (OS) – czas od rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia zgonu lub do ostatniej wizyty follow-up,</li> <li>korzyść kliniczna zdefiniowana jako suma odpowiedzi częściowych (PR) i przypadków stabilnej choroby (SD) dla okresu przynajmniej 4 miesięcy,</li> <li>występowanie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>
<p><b>Li 2016</b>  <u>Źródło finansowania:</u>            brak zewnętrznych źródeł finansowania            Zgłoszono brak potencjalnych konfliktów interesów.</p>	<p>Badanie retrospektywne uwzględniające wyniki leczenia pacjentów w latach 2011 – 2015 w 2 ośrodkach w Chinach.</p> <p>Interwencja: sunitynib w dawce 37,5 mg/ dzień w schemacie bez przerw.</p> <p>Badanie było kontynuowane do momentu progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub zgonu.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nieresekcyjny lub uogólniony mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u> 14, w tym 10 z chorobą uogólnioną.            Mediana wieku w momencie diagnozy: 25 lat (zakres: 14 – 40 lat).</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Odpowiedź guza – definiowana według kryteriów RECIST 1.1. (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) po 4 tygodniach leczenia początkowego, a następnie po 3 mies.,</li> <li>Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) – czas od rozpoczęcia</li> </ul>

<sup>1</sup> Do raportu BOR.434.8.2016 z 2016 r. planowano włączać opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, serie przypadków, opisy przypadków.

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>W trakcie badania możliwa była redukcja dawki leku lub przerwanie podawania leku ze względu na wystąpienie działań niepożądanych.</p> <p>Średni czas trwania leczenia sunitynibem: 12,9 mies. (zakres: 3,3 – 47,9 mies.)</p> <p>Mediana okresu obserwacji: 16,3 mies. (zakres: 3,3 – 48,1 mies.)</p>		<p>leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby lub zgonu,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• przeżycie całkowite (OS) – czas od rozpoczęcia leczenia do czasu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,</li> <li>• występowanie zdarzeń niepożądanych.</li> </ul>

### 2.1.3. Wyniki analizy skuteczności

#### Jagodzińska-Mucha 2017

Najczęstszą lokalizacją guza pierwotnego u 15 pacjentów włączonych do badania była kończyzna dolna (53%). U wszystkich pacjentów występowały przerzuty do płuc, ponadto u 3 pacjentów występowały przerzuty do kości, u 2 do tkanek miękkich i u 1 do mózgu. Do czasu przeprowadzenia analizy 6 pacjentów zmarło, natomiast 4 pozostawało na terapii.

Mediana przeżycia całkowitego (OS) wyniosła 56 mies., natomiast 5-letni OS wyniósł 49% (95% CI: (29 – 63)).

Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 19 mies., natomiast 5-letni PFS wyniósł 30% (95% CI: (16 – 44)). Po 6 miesiącach terapii 86% pacjentów było wolnych od progresji. Pięciu pacjentów było leczonych sunitynibem przez okres dłuższy niż 2 lata, natomiast 6 osób otrzymywało kolejne linie leczenia ogólnego po progresji choroby podczas terapii sunitynibem.

Korzyść kliniczną z leczenia zaobserwowano u 93% pacjentów. U 6 osób (40%) wystąpiła odpowiedź częściowa, u 8 (53%) doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego (7%) doszło do progresji choroby.

W podsumowaniu badania autorzy wskazali, iż uzyskane wyniki potwierdzają długotrwałą skuteczność sunitynibu jako opcji rekomendowanej do stosowania w przypadkach nieoperacyjnych i przerzutowych mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich. Niemniej efektywność sunitynibu jest ograniczona w czasie i brak jest standardowych opcji leczenia, które byłyby efektywne w terapii stosowanej po progresji choroby.

#### Li 2016

Mediana OS u chorych leczonych sunitynibem nie została osiągnięta. Roczny i 4-letni OS wyniósł odpowiednio 90,0% i 60,0%. Mediana PFS wyniosła natomiast 41,0 mies. ((95% CI: (7,7 – 74,4 mies.)).

Spośród 14 pacjentów włączonych do badania 4 uzyskało częściową odpowiedź, natomiast u 10 doszło do stabilizacji choroby. U jednego pacjenta doszło do wyraźnego zmniejszenia guza kończyzny dolnej po 19 tyg. leczenia. Jeden z pacjentów uzyskał prawie całkowitą remisję przerzutów do opłucnej po 17 mies. terapii. U 2 pacjentów z początkowo nieoperacyjnymi mięsakami pęcherzykowatymi możliwa była pełna resekcja guzów po zastosowaniu sunitynibu. Po operacji pacjenci kontynuowali leczenie sunitynibem i jeden z nich pozostał w badaniu prawie 3,7 lat.

### 2.1.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Jagodzińska-Mucha 2017

W badaniu retrospektywnym Jagodzińska-Mucha 2017 wszyscy pacjenci doświadczyli działań niepożądanych leku. U 7 z 15 chorych w badaniu wystąpiła konieczność redukcji dawki. Jednocześnie u 8 osób (53%) wystąpiły zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia.

Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, trombocytopenia, hipotyroidyzm, zespół ręka-stopka. Obserwowano również nadciśnienie tętnicze, anemię, odbarwienia skóry i włosów, mdłości, wymioty, biegunkę i zaparcia. Sepsa i wstrząs septyczny wystąpiły u 1 pacjenta i zostały uznane za związane z leczeniem.

Szczegóły dotyczące bezpieczeństwa ocenianej technologii przedstawiono w Tabeli 3.

### Li 2016

Większość zdarzeń niepożądanych zaobserwowanych w badaniu była 1. i 2. stopnia. Najczęstszymi, niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były: krwawienie (35,7%), zmiana koloru skóry i włosów (35,7%), zapalenie śluzówki (28,6%). Zdarzenia niepożądane 3. i 4. stopnia wystąpiły u 2 z 14 pacjentów włączonych do badania (zespół ręka-stopa i krwawienie), jednak po zmniejszeniu dawki do 25 mg/d, uległy złagodzeniu do 1. – 2. stopnia. Do najczęstszych hematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: trombocytopenia (21,4%), leukopenia (14,3%), anemia (14,3%) i neutropenia (7,1%). U dwóch pacjentów wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. stopnia – trombocytopenia i anemia, które uległy normalizacji po podaniu trombopoetyny i erytropoetyny.

**Tabela 3 Zdarzenia niepożądane występujące podczas terapii sunitynibem wg Jagodzińska-Mucha 2017 i Li 2016**

Zdarzenia niepożądane	Zdarzenia bez względu na stopień ciężkości (%)	Stopień 1 lub 2, n (%)	Stopień 3, n (%)
<b>Jagodzińska-Mucha 2017 – populacja dorosła, N=15</b>			
Neutropenia	8 (53)	2 (13)	6 (40)
Trombocytopenia	4 (27)	1 (7)	3 (20)
Hipotyroidoizm	9 (60)	9 (60)	-
Zespół ręka-stopa	8 (53)	8 (53)	-
<b>Li 2016 – populacja dzieci i dorosłych, N=14</b>			
<b>Zdarzenia niehematologiczne</b>			
Krwawienie	4 (28,6)	1 (7,1)	5 (35,7)
Przebarwienie skóry i włosów	5 (35,7)	0 (0,0)	5 (35,7)
Zapalenie śluzówki	4 (28,6)	0 (0,0)	4 (28,6)
Zespół ręka-stopa	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (21,4)
Anoreksja	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (21,4)
Obrzęk	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (21,4)
Biegunka	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (21,4)
Oslabienie	3 (21,4)	0 (0,0)	3 (21,4)
Zaburzenia funkcjonowania wątroby	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (14,3)
Wysypka	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (14,3)
Mdłości	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (14,3)
Wymioty	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Infekcje	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Zaburzenia miesiączkowania	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
Nadciśnienie	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)
<b>Zdarzenia hematologiczne</b>			
Trombocytopenia	2 (14,3)	1 (7,1)	3 (21,4)
Anemia	1 (7,1)	1 (7,1)	2 (14,3)
Leukopenia	2 (14,3)	0 (0,0)	2 (14,3)
Neutropenia	1 (7,1)	0 (0,0)	1 (7,1)



## 2.2. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości badań (przeглядów systematycznych, badań RCT) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, co stanowi jedno z głównych ograniczeń niniejszej analizy. Do analizy skuteczności włączono natomiast 1 badanie retrospektywne obejmujące populację osób dorosłych – Jagodzińska-Mucha 2017 oraz dodatkowo badanie retrospektywne Li 2016, które obejmowało zarówno populację dorosłych, jak i dzieci. Do obu badań włączono pacjentów z nieresekcyjnymi mięsakami pęcherzykowatymi tkanek miękkich. U większości pacjentów włączonych do badań występowały przerzuty odległe. Do analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach raportu BOR.434.8.2016 włączono natomiast 4 badania obserwacyjne i 3 opisy przypadków. Wnioskowanie na podstawie publikacji włączonych do analizy było wówczas utrudnione. Uwzględnione w opracowaniu badania obserwacyjne oparte były bowiem na wynikach uzyskanych w małych populacjach pacjentów ( $\leq 9$  chorych). W badaniu obserwacyjnym Eberst 2014 sunitynib był stosowany u 3 pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Inne badanie obserwacyjne Orbach 2013 obejmowało populację dzieci i młodych dorosłych do 21 r.ż. Sunitynib był w nim stosowany u 5 pacjentów. Czterech spośród 5 pacjentów miało chorobę uogólnioną i stosowało sunitynib w trybie *compassionate use* – u 2 uzyskano odpowiedź częściową, a u pozostałych 2 stabilizację choroby. Dodatkowo w badaniach Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 wyniki były niespójnie raportowane. Niemniej wyniki nowszej publikacji Stacchiotti 2011 r. wskazały, iż spośród 9 chorych 5 uzyskało częściową odpowiedź, u 3 stwierdzono stabilizację, natomiast progresja wystąpiła u 1 chorego. Wyniki opisów przypadków nie umożliwiały wyciągnięcia jednoznacznych wniosków.

Rokowanie w tej jednostce chorobowej w stadium uogólnienia jest złe (mediana przeżycia wynosi: ok. 12–15 miesięcy) (PTOK 2017). W retrospektywnym badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 włączonym do niniejszej analizy, w którym oceniano efekt leczenia sunitynibem pacjentów z chorobą uogólnioną mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 mies., natomiast 5-letni OS 49%. Mediana PFS wyniosła 19 mies. Korzyść kliniczną z leczenia zaobserwowano u 93% pacjentów. U sześciu pacjentów (40%) wystąpiła odpowiedź częściowa, u 8 pacjentów (53%) doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego (7%) doszło do progresji choroby. Do dnia przygotowania publikacji 6 pacjentów zmarło.

We włączonym dodatkowo badaniu Li 2016 nie osiągnięto mediany OS, natomiast roczny i 4-letni OS wyniósł odpowiednio 90,0% i 60,0%. Mediana PFS wyniosła 41,0 mies. Spośród 14 pacjentów włączonych do badania 4 uzyskało częściową odpowiedź, natomiast u 10 doszło do stabilizacji choroby.

Większość pacjentów włączonych do badań doświadczyła działań niepożądanych. Do zdarzeń niepożądanych zgłaszanych w badaniach należały m.in.: neutropenia, trombocytopenia, anemia, hipotyroidyzm, zespół ręka-stopa, nadciśnienie tętnicze, odbarwienia skóry i włosów, mdłości, wymioty, biegunka i zaparcia.

Do poważnych ograniczeń wynikających z metodologii badań należy ich retrospektywny charakter oraz mała liczebność populacji. W przypadku badań obejmujących zarówno populację dzieci, jak i dorosłych nie przedstawiono wyników odrębnie dla obu grup, co wydaje się niezasadne ze względu na fakt, iż w przypadku dzieci rokowanie jest lepsze (Tuzaik 2009).

### 3. Źródła

#### Badania pierwotne i wtórne

- Jagodzińska-Mucha 2017 Jagodzińska-Mucha P, Świtaj T, Kozak K, et al. Long-term results of therapy with sunitinib in metastatic alveolar soft part sarcoma, *Tumori* 2017, 103(3):231-235
- Li 2016 Li T, Wang L, Wang H, et al., A retrospective analysis of 14 consecutive Chinese patients with unresectable or metastatic alveolar soft part sarcoma treated with sunitinib, *Invest New Drugs*, 2016,

#### Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- PTOK 2017 Rutkowski P, Ługowska I, Fijuth J, et al. Soft tissue sarcomas in adults. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 181–201.
- ESMO 2018 Casali PG, Abecassis N, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv51–iv67, 2018

#### Pozostałe publikacje

- ChPL Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent.

## 4. Załączniki

### 4.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 4. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną (sunitynibum) refundowane w ramach programów lekowych

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDS [zł]
1079.0, Sunitynib							
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	5340,36	5607,38	5607,38	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	10680,72	11214,76	11214,76	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 szt.	05909990079391	21361,45	22429,52	22429,52	bezpłatny	0

Skróty: UCZ – urzędowa cena zbytu, CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, WLF – Wysokość limitu finansowania, PO – poziom odpłatności, WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

### 4.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2019 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Search alveolar soft part sarcoma[MeSH Terms]	357
2	Search alveolar soft part sarcoma	811
3	Search Alveola*[Title/Abstract]	92274
4	Search alveolar[MeSH Terms]	0
5	Search Sarcoma[MeSH Terms]	133505
6	Search sarcom*[Title/Abstract]	105538
7	Search (alveolar[MeSH Terms]) OR Alveola*[Title/Abstract]	92274
8	Search (sarcom*[Title/Abstract]) OR Sarcoma[MeSH Terms]	181987
9	Search (((alveolar[MeSH Terms]) OR Alveola*[Title/Abstract])) AND ((sarcom*[Title/Abstract]) OR Sarcoma[MeSH Terms])	2662
10	Search ((((((alveolar[MeSH Terms]) OR Alveola*[Title/Abstract])) AND ((sarcom*[Title/Abstract]) OR Sarcoma[MeSH Terms]))) OR alveolar soft part sarcoma) OR alveolar soft part sarcoma[MeSH Terms])	2688
11	Search sunitinib[MeSH Terms]	3246
12	Search sunitini*[Title/Abstract]	5204
13	Search SU-011248[Title/Abstract]	3
14	Search SU-11248[Title/Abstract]	20
15	Search SU011248[Title/Abstract]	10
16	Search SU11248[Title/Abstract]	124
17	Search (((((SU11248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR sunitini*[Title/Abstract]) OR sunitinib[MeSH Terms])	5731
18	Search (((((((alveolar[MeSH Terms]) OR Alveola*[Title/Abstract])) AND ((sarcom*[Title/Abstract]) OR Sarcoma[MeSH Terms]))) OR alveolar soft part sarcoma) OR alveolar soft part sarcoma[MeSH Terms])) AND (((((SU11248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR sunitini*[Title/Abstract]) OR sunitinib[MeSH Terms])	21

**Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sarcoma, Alveolar Soft Part] explode all trees	6
#2	("alveolar soft part sarcoma"):ti,ab,kw	26
#3	(alveola*):ti,ab,kw	5989
#4	(sarcom*):ti,ab,kw	2560
#5	#3 and #4	57
#6	#1 or #2 or #5	57
#7	MeSH descriptor: [Sunitinib] explode all trees	144
#8	(sunitini*):ti,ab,kw	1037
#9	(su11248):ti,ab,kw	19
#10	(su 11248):ti,ab,kw	1
#11	(su011248):ti,ab,kw	26
#12	(SU-011248):ti,ab,kw	3
#13	(SU-11248):ti,ab,kw	1
#14	(Sutent):ti,ab,kw	101
#15	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	1045
#16	#6 and #15	2

**Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 18.05.2019 r.)**

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp alveolar soft part sarcoma/	1130
2	alveolar soft part sarcoma.ab,kw,ti.	903
3	"alveola*".ab,kw,ti.	112506
4	alveolar.mp.	116315
5	3 or 4	117648
6	exp sarcoma/	176224
7	"sarcom*".ab,kw,ti.	120964
8	6 or 7	221388
9	5 and 8	4028
10	1 or 2 or 9	4028
11	exp sunitinib/	20946
12	"sunitini*".ab,kw,ti.	10218
13	SU-011248.ab,kw,ti.	3
14	SU-11248.ab,kw,ti.	31
15	SU011248.ab,kw,ti.	18
16	SU11248.ab,kw,ti.	173
17	sutent.ab,kw,ti.	293
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	21530
19	10 and 18	120