



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 123/2013 z dnia 1 lipca 2013 r.
w sprawie oceny leku Sutent (sunitynib) EAN 5909990079377
w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego
nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”

Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent (kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. EAN 5909990079377), w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Rada akceptuje [REDACTED].

Uzasadnienie

Sutant (Sunitynib) jest lekiem istotnie wydłużającym czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi wysoko wyróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Stopień bezpieczeństwa jest akceptowalny, a lek jest efektywny kosztowo, [REDACTED].

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitynib), w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”. Wniosek dotyczy zamieszczenia w Wykazie refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych jako leków dostępnych bezpłatnie w ramach zaproponowanego programu lekowego oraz grupy limitowej, następujących dawek i opakowań:

- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 5909990079377
- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt., EAN 5909990079384

Niniejsze stanowisko dotyczy opakowania: Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 5909990079377.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynych), której zapadalność kształtuje się od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim/średnim stopniu złośliwości), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie i paliatywnie oraz zachowawczo: farmakoterapią objawową, terapią celowaną (analogi somatostatyny, interferon α), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Produkt leczniczy Sutent (grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej; kod ATC: L01XE04) zawiera substancję czynną sunitynib (SUN), który 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 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). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie mają terapie z użyciem: analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd); analogów somatostatyny znakowanych Itrēm-90 i Lutetēm-177; chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna), interferonu alfa; wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus; nowych chemioterapeutyków: temzolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna, selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowanymi 90Y-mikrosferami.

Według danych NFZ, w przedmiotowym wskazaniu w Polsce stosowane były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondasteron), ewerolimus, sunitynib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny). Wg 4 z 6 ekspertów, którzy przekazali AOTM opinie, stwierdzono, że sunitynib nie zastępuje innych terapii.

W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające), uzasadniając wybór brakiem zarejestrowanych wskazań, innymi drogami podania, brakiem bezpośrednich badań oraz brakiem informacji o refundacji pozostałych stosowanych leków. Według AOTM, w świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu jako potencjalnego komparatora finansowanego w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej.

Skuteczność kliniczna

W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające).

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją *Raymond 2011* porównujące efektywność kliniczną SUN + BSC vs. Placebo (PL)+BSC. Badanie uzyskało 5 punktów skali Jadad. Badanie zostało przerwane z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z oceną skuteczności sunitynibu w odniesieniu do głównego punktu końcowego. Chorzy z grupy PL+BSC przeszli do grupy SUN+BSC w ramach oddzielnego badania otwartego. Może to skutkować przeszacowaniem różnic pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC odnośnie do wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, wyniki te potwierdzono w analizie *per protocol* oraz z wykorzystaniem modelu RPSFT (*rank-preserving structural failure time*), zastosowanych w celu minimalizacji wpływu *crossover* (przechodzenia chorych z grupy do grupy). Istotna stat. przewaga SUN+BSC nad PLC+BSC dotyczyła też zwiększenia wystąpienia odsetka obiektywnej odpowiedzi na leczenie, w tym częściowej odpowiedzi na leczenie, oraz oceny jakości życia – biegunki i bezsenności, zmniejszenia odsetka zgonów i rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby. W grupie SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC zanotowano istotnie statystycznie częstsze występowanie działań niepożądanych, tj.: nadciśnienia, neutropenii (ogółem, 1-2 oraz 3-4 stopnia toksyczności), biegunki, zmiany koloru włosów, erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, zapalenia błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, wysypki (ogółem oraz 1-2 stopnia toksyczności) oraz trombocytopenii.

Pomiędzy grupami nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi, choroby stabilnej, braku możliwości oceny odpowiedzi, oceny jakości życia (dla parametrów wyżej nie wymienionych), zgonu w okresie leczenia, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz zgonu, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych (wyżej nie wymienionych).

Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono publikacji oceniających skuteczność praktyczną przedmiotowej technologii medycznej.

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent oraz odnalezionych przeglądów literatury, opisów przedstawionych przez wnioskodawcę do bardzo często zgłaszanych działań niepożądanych należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność

nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania terapii SUN+BSC w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w porównaniu do PL+BSC w ramach analizy koszty-użyteczność oraz dodatkowej analizy koszty-efektywność. Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym (10 lat). Uwzględniono perspektywę płatnika (NFZ) oraz perspektywę wspólną. Efekty kliniczne zaczerpnięto z analizy skuteczności klinicznej. Uwzględniono koszty: SUN, związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, diagnostyki i monitorowania, analogów somatostatyny, BSC, leczenia działań niepożądanych i opieki paliatywnej. Przyjęto roczne stopy dyskontowe 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w analizie wnioskodawcy opierała się na wynikach jednego badania klinicznego,
- przyjęcie założeń dotyczących m.in. mediany czasu przyjmowania leku, przyjęcie dawkowania,
- koszty BSC zostały oszacowane jedynie odnośnie zużycia leczenia przeciwbólowego,
- mała liczba danych na temat użyteczności w badanej populacji.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było przedstawienie wydatków NFZ w przypadku refundacji leku Sutent zawierającego sunitynib w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w Polsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla dwuletniego horyzontu czasowego 2014-2015.

W analizie założono dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
- scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1079.0 Sunitynib. Lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i będzie bezpłatny dla pacjenta.

[REDAKTURA] Oszacowanie populacji przedstawione przez wnioskodawcę jest spójne z opiniami ekspertów i zbliżone do danych otrzymanych z NFZ. Ograniczeniem analizy jest oparcie przyjętego udziału poszczególnych metod leczenia w scenariuszu „nowym” na opinii jednego eksperta. W analizie nie rozważono innych poza SUN+BSC oraz PL+BSC schematów postępowania. Potencjalnym komparatorem finansowanym w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej jest ewerolimus.

Rozwiązania proponowane w analizie racjonalizacyjnej

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania sunitynibu we wnioskowanej populacji, z czego pięć było pozytywnych (ENETS 2012, NCCN 2013, FFCO 2011, UKINETS 2011 oraz NG 2010) i trzy wskazujące sunitynib jako obiecującą lub innowacyjną terapię (odpowiednio ESMO 2010, NANETS 2010 oraz PSGN 2008).

Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych dla sunitynibu we wnioskowanej populacji, z czego 3 były pozytywne (HAS 2011, CVZ 2011, AWMSG 2011), 2 pozytywne warunkowo (pCODR ERC 2012, SMC 2011) oraz 1 negatywna (PBAC 2011). Warunki 2 pozytywnych rekomendacji odnosiły się do wprowadzenia *Patient Access Scheme* oraz dostosowania efektywności-kosztowej leku do poziomu opłacalności. Negatywna rekomendacja PBAC została uzasadniona wysoką i niepewną wartością ICER.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-OT-4351-5/2013, „Wniosek o objęcie refundacją leków: Sutent (sunitynib) kapsułki twarde, 12,5 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079377, Sutent (sunitynib) kapsułki twarde, 25 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079384 w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)”, 20 czerwca 2013 r.

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

1. Nie dotyczy.