

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



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia

AOTM- DS-431-29-2013

Warszawa, styczeń 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy – nie dotyczy

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: - nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Wykaz skrótów	4
2. Informacja dotycząca zlecenia MZ	5
3. Problem decyzyjny	6
3.1. Przedmiot i historia wniosku.....	6
3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji	6
3.3. Problem zdrowotny.....	7
3.4. Oceniana technologia medyczna	12
3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego	12
3.4.2. Rekomendacje kliniczne	13
3.4.3. Rekomendacje finansowe	13
3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce.....	13
3.5. Alternatywne technologie medyczne	13
3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu.....	13
3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu.....	15
4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej	17
4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne	17
4.2. Badania pierwotne	17
4.2.1. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sunitynibu	21
4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	23
4.4. Ograniczenia oceny i wnioski analityków	25
5. Opublikowane analizy ekonomiczne.....	27
6. Wpływ na budżet płatnika	28
7. Opinia ekspertów klinicznych	29
8. Kluczowe informacje i wnioski.....	30
9. Źródła	34
10. Załączniki	36

1. Wykaz skrótów

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych,
DKI – deklaracja konfliktu interesów,
FDA - Agencja ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*),
MTM- mięsaki tkanek miękkich
N – liczba pacjentów w badaniu,
n – liczba pacjentów w grupie,
NCCN-Narodowy Program Zwalczania Chorób Nowotworowych (National Comprehensive Cancer Network)
nd – nie dotyczy,
OS- (*ang. overall survival*), przeżycie całkowite,
p – wartość p,
PD – (*ang. progressive disease*) progresja choroby
PFS-(*ang. progression-free survival*), przeżycie wolne od progresji,
PR - (*ang. Partial response*) Częściowa odpowiedź na leczenie
RCT – (*ang. Randomised control trial*), randomizowane badanie kliniczne
RD – (*ang. Risk difference*) różnica ryzyk
RIT – (*ang. Radioimmunotherapy*) radioimmunoterapia
RK AOTM – Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych
Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania

raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (Dz.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773),
SD – (*ang. stable disease*) stabilizacja choroby
SUN -sunitynib
URPL –Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. 2008 Nr 164 poz. 1027 z późn. Zm.),
Ustawa refundacyjna – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696 z późn. Zm.),
WLR – wykaz leków refundowanych,
Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

2. Informacja dotycząca zlecenia MZ

Data pisma zlecającego Ministra **2 października 2013 r.**
Zdrowia:

Znak pisma Ministra Zdrowia: **MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13**

Data wpłynięcia do AOTM zlecenia **2 października 2013 r.**
Ministra Zdrowia:

Zasadność usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej finansowanego ze środków publicznych (na podstawie art. 31 e Ustawy o świadczeniach) obejmującego podanie:

sunitynibu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4.

Identyfikacja świadczenia następuje poprzez: sunitynib w rozpoznaniach:

C41.4 – Nowotwory złośliwe - kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna

C49.1 - Nowotwory złośliwe - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem

C49.2 - Nowotwory złośliwe - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem

Wnioskodawca (pierwotny): nd

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pfizer Ltd
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Producent/podmiot odpowiedzialny dla technologii opcjonalnych: nd

3. Problem decyzyjny

3.1. Przedmiot i historia wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r., znak: -PLA-460-19199-13/DJ/13 (data wpływu do AOTM 2 października 2013 r.) dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: sunitynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 z dnia 6 listopada 2013 r.

W raporcie wykorzystano dane za rok 2012 oraz pierwsze półrocze 2013 r. dotyczące: liczby złożonych wniosków i wydanych zgód oraz koszty refundacji dla substancji czynnej sunitynib dla cyklu, otrzymane od Prezesa NFZ w dniu 12.11.2013 r.

Zwrócono się także do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych, z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach. Merytorycznej odpowiedzi udzielił 1 na 6 ekspertów poproszonych o opinię.

3.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji

Wnioskowana technologia była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w podobnym wskazaniu tj.: sunitynib w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowatego (ang. *alveolar soft part sarcoma*; ASPS) w ramach zlecenia Ministra Zdrowia z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące ocenianej interwencji.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Opinia Rady Przejrzystości nr 309/2013 z dnia 18 listopada 2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku sunitynib, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Opinia: RP <u>wydaje negatywną</u> opinię dot. stosowania preparatu sunitynib, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowatego (ang. <i>alveolar soft part sarcoma</i> ; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia w zaproponowanym programie lekowym. Uzasadnienie Rada <u>nie znalazła danych naukowych</u> uzasadniających utworzenie świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych, jakim jest zaproponowany program lekowy dla zastosowania sunitinibu	nd

	<p>w ASPS. Ze względu na brak wiarygodnych danych, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych albo nie wymieniają ocenianej technologii albo rekomendują jej stosowanie w badaniach klinicznych.</p> <p>Nie mniej, ze względu na liczebność populacji docelowej (ok. 4 przypadki/ rok), brak terapii alternatywnych oraz opisane czasy przeżycia całkowitego w wybranych przypadkach na poziomie 19 miesięcy skłaniają Radę do rekomendowania rozważenia pozostawienia możliwości finansowania sunitynibu w ściśle wybranych przypadkach ASPS w chemioterapii niestandardowej.</p>	
--	---	--

3.3. Problem zdrowotny

Rozwinięcia kodów ICD-10

Nowotwór złośliwy o określonym umiejscowieniu (uznany lub podejrzany jako pierwotny):

- **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.

Opierając się na analizie możliwych rozpoznań, zgodnych z przedmiotowymi kodami ICD, w których SUN mógłby być stosowany, opinii eksperta oraz na wynikach przeglądu systematycznego ustalono, iż SUN może być wykorzystany w terapii mięsaków.

Nowotwory złośliwe tkanki łącznej i miękkiej oraz kości i chrząstki stawowej o określonym umiejscowieniu

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Mięsak to nowotwór złośliwy wywodzących się z tkanki innej niż nabłonkowa. Mięsaki mogą rozwinąć się z tkanek różnego typu, np. tkanki kostnej lub miękkich (tłuszczowej, mięśniowej, nerwowej, z utkania naczyń krwionośnych i limfatycznych)¹.

Mięsaki tkanek miękkich (MTM) są grupą rzadkich nowotworów wywodzących się z tkanki łącznej zarodkowej (mezenchymy) różnicującej się w okresie wewnątrzmacicznym do mięśni gładkich, mięśni prążkowanych, naczyń krwionośnych, powięzi, więzadeł, a także tkanki włóknistej i tłuszczowej. Anatomiczne umiejscowienie MTM stanowią: kończyny (ok. 50%), jama otrzewnej (ok. 20%), okolica zaotrzewnowa (ok. 15%), region głowy i szyi (ok. 10%) i inne lokalizacje (ok. 5%)³ (Rutkowski & Krzemieniecki 2013).

Mięsaki kości u dorosłych stanowią heterogenną grupę bardzo rzadkich nowotworów pochodzenia mezenchymalnego (poniżej 0,5% nowych przypadków nowotworów złośliwych rocznie). W części przypadków ich szczegółowa histogeneza nie jest znana. Klinicznie mięsaki kości można podzielić na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (obejmujące mięsaki kościopochodne, większość chrzęstniakomięsaków i inne podtypy: włókniakomięsaki, nowotwory pleomorficzne) oraz drobnokomórkowe (rodzina mięsaków Ewinga oraz *chondrosarcoma*). Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje mięsak kościopochodny (*osteosarcoma*; OSA), wywodzący się z bezpośrednio z tkanki kostnej¹ (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011), najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich. Lokalizacja mięsaków głównie

¹ <http://onkologia.org.pl/nowotwory-tkanki-lacznej-tkanek-miekkich/>; <http://onkologia.org.pl/nowotwory-kosci-chrzastki-stawowej/#z>

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 miednicy¹ (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011).

Klasyfikacja WHO pierwotnych złośliwych nowotworów²:

Nowotwory kościopochodne

Osteosarcoma (mięsak kościopochodny):

- ✓ Postać konwencjonalna(klasyczna)
 - Postać chondroblastyczna
 - Postać fibroblastyczna
 - Postać osteoblastyczna
- ✓ Postać teleangiektatyczna
- ✓ Postać drobnokomórkowy
- ✓ Postać centralna o niskim stopniu złośliwości
- ✓ Wtórny
- ✓ Przykostny (parostealny)
- ✓ Okołokostny (periostealny)
- ✓ Powierzchnowy o wysokim stopniu złośliwości

Mięsak Ewinga

Nowotwory wywodzące się z chrząstki

Chrzęstniakomięsak (Chondrosarcoma):

- ✓ Centralny, pierwotny i wtórny
- ✓ Obwodowy
- ✓ Odróżnicowany
- ✓ Mezenchymalny
- ✓ Jasnokomórkowy

Nowotwory z tkanki łącznej włóknistej

Włókniakomięsak (Fibrosarcoma)

Nowotwory fibrohistiocytarne (pleomorficzne)

Mięsak włóknisto-histocytarny (Malignant Fibrous Histiocytoma)

Nowotwory układu krwiotwórczego

Szpiczak plazmatycznokomórkowy

Chłoniak złośliwy, NOS

Guz olbrzymiokomórkowy kości

Złośliwy guz olbrzymiokomórkowy

Nowotwory ze struny grzbietowej

Struniak (Chordoma)

Nowotwory naczyniopochodne

Naczyniakomięsak (Angiosarcoma)

Nowotwory z mięśniówki gładkiej

Mięśniakomięsak gładkokomórkowy (Leiomyosarcoma)

Nowotwory z tkanki tłuszczowej

Tłuszczakomięsak (Liposarcoma)

Inne nowotwory

Szkliwiak (Adamantinoma)

System oceny stopni zaawansowania według UICC/AJCC obejmuje następujące typy mięsaków tkanek miękkich:

mięsak pęcherzykowy (ASPS, ang. *alveolar soft-part sarcoma*);

desmoplastyczny nowotwór drobnokomórkowy (ang. *desmoplastic small round cell tumor*);

włókniakomięsak guzowaty skóry (DFSP, ang. *dermatofibrosarcoma protuberans*);

mięsak epithelioidny (ang. *epithelioid sarcoma*);
 mięsak jasnokomórkowy (ang. *clear cell sarcoma*);
 chrząstniakomięsak pozakostny (ang. *extraskkeletal chondrosarcoma*);
 mięsak kościopochodny pozakostny (ang. *extraskkeletal osteosarcoma*);
 mięsak Ewinga/prymitywny nowotwór neuroektodermalny (PNET, ang. *primitive neuroectodermal tumor*);
 włókniamięsak (ang. *fibrosarcoma*);
 mięśniakiomięsak gładkokomórkowy (ang. *leiomyosarcoma*);
 tłuszczakiomięsak (ang. *liposarcoma*);
 mięsak histiocytarny włóknisty (MFH, ang. *malignant fibrous histiocytoma*);
 mięsak naczyń krwionośnych z pericytów (ang. *malignant hemangiopericytoma*);
 złośliwy nowotwór z osłonek nerwów obwodowych (MPNST, ang. *malignant peripheral nerve sheath tumor*);
 mięśniakiomięsak prążkowanokomórkowy (ang. *rhabdomyosarcoma*);
 mięsak maziówkowy, maziówczak złośliwy (ang. *synovial sarcoma*);
 naczyniakiomięsak (ang. *angiosarcoma*);
 mięsak niezróżnicowany (sarcoma NOS, ang. *not otherwise specified*).

Stopień zaawansowania mięsaków ocenia się zgodnie z klasyfikacją AJCC/UICC z 2010 roku.

Tabela 2. Stopnie zaawansowania klinicznego mięsaków tkanek miękkich (A) oraz mięsaków kości (B) według klasyfikacji AJCC/UICC z 2010 r^{2,3}

Mięsaki tkanek miękkich					
A	G	T	N	M	OS
I A, B	G1	T1a, b; T2a, b	N0	M0	Około 90%
II A, B	G2–3 G2	T1a, b T2a, b	N0	M0	Około 70%
III	G3 Každy G	T2a, b Každy T	N0 N1	M0	Około 50%
IV	Každy G	Každy T	Každy N	M1	< 15%
Mięsaki kości					
B	G	T	N	M	OS
I A I B	G1, G2	T1 T2, T3	N0	M0	-
II A II B	G3, G4	T1 T2	N0	M0	-
III	G3, G4	T3	N0	M0	-
IV A IV B	Každy G	Každy T	N0 N1 Každy N	M1a každy M M1b	-

T – wielkość guza (T1: guz o maksymalnej średnicy < 5 cm; T2: guz o maksymalnej średnicy > 5 cm; T3: oddzielne ogniska nowotworowe w obrębie pierwotnej kości – „przerzuty skaczące”); a – położenie powierzchowne (ponad powięzią powierzchowną bez jej naciekania); b – położenie głębokie (podpowięziowe, także położenie zaotrzewnowe, śródpiersiowe, w miednicy); N – regionalne węzły chłonne (N0 – nieobecność przerzutów; N1 – obecność przerzutów); M – przerzuty w odległych narządach (M0 – nieobecność przerzutów; M1 – obecność przerzutów, M1a: przerzuty do płuc; M1b: przerzuty do innych narządów odległych); G – stopień złośliwości histologicznej (G1 – niski = MTM dobrze zróżnicowany; G2 – pośredni = MTM średnio zróżnicowany; G3 – wysoki = MTM źle zróżnicowany/ /niezróżnicowany; G4: wysoki = odróżnicowany (np. mięsak Ewinga)); OS – szacunkowy odsetek 5-letnich przeżyć całkowitych.

Etiologia i patogeneza

Etiologia mięsaków w większości przypadków jest nieznana. Większe ryzyko zachorowania wiąże się z kilkoma zespołami uwarunkowanymi genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera, zespół Blooma), chorobami predysponującymi (np. przewlekły obrzęk chłonny (zespół Stewarta-Trevesa), schorzenia przebiegające z immunosupresją) i czynnikami środowiskowymi (np. przebyte napromienianie, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu, dioksyny)^{2,3}. W mięsakach do rozwoju guza może doprowadzić wcześniejsza radioterapia z powodu innego nowotworu - mięsaki indukowane (5%)¹.

Epidemiologia

W Polsce MTM stanowią ok. 1% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych (1,5-2 zachorowania/100 000 rocznie; poniżej 1000 przypadków rocznie). Notuje się około 800-1000 nowych zachorowań rocznie. Zachorowalność na MTM kształtuje się na podobnym poziomie u obu płci, z niewielką przewagą występowania u mężczyzn i jest podobna w różnych regionach geograficznych na świecie. MTM mogą wystąpić w każdym przedziale wiekowym, częściej u osób w starszym wieku, ze szczytem zapadalności około 50. roku życia (Rutkowski & Krzemieniecki 2013).

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%). Mięsak Ewinga to trzeci pod względem częstości występowania pierwotnym nowotworem złośliwym kości u dorosłych. Natomiast w pierwszych dwóch dekadach życia mięsak Ewinga jest drugim, po mięsaku kościopochodnym, najczęściej występującym pierwotnym nowotworem złośliwym kości² (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011). Średni wiek rozpoznania choroby to 15 lat, z przewagą mężczyzn. W Polsce notuje się około 40-60 nowych rozpoznań rocznie. U dorosłych jednym z najczęściej występującym złośliwym nowotworem kości jest *chondrosarcoma*, mięsak wywodzący się z chrząstki. Zachorowania najczęściej dotyczą pacjentów w wieku pomiędzy 30 a 60 lat, porównywalnie u obu płci¹.

Obraz kliniczny

Przeważnie jedynym objawem MTM jest niebolesny guz, najczęściej zlokalizowany podpowięziowo a także zdarza się niebolesne zniekształcenie zarysów kończyny w pobliżu stawów utrzymujące się przez ponad 6 tygodni. Obserwacja położenia podpowięziowego prowadzi do wstępnego podejrzenia MTM a rozpoznanie może być potwierdzone jedynie na podstawie wyników mikroskopowego badania. MTM położone nadpowięziowo mogą naciekać skórę (rzadko – naciekanie kości, powięzi, mięśni i struktur nerwowych) i tworzyć owrzodzenie nowotworowe skóry. MTM charakteryzuje się skłonnością do rozsiewu głównie drogą krwipochodną (przede wszystkim do płuc) oraz, rzadko, drogą limfatyczną do węzłów chłonnych. W przypadku lokalizacji zaotrzewnowej lub śródtrzewnowej mięsaki mogą powodować ból związany z uciskiem lub prowadzą do ostrych powikłań w postaci niedrożności, krwawień bądź perforacji przewodu pokarmowego³ (Rutkowski & Krzemieniecki 2013).

Natomiast głównym objawem mięsaków kości jest ból, z reguły silniejszy w godzinach nocnych i stopniowo narastający z rozwojem choroby w czasie (z wyjątkiem większości chrzęstniakomięsaków). W późniejszych etapach choroby może towarzyszyć guz lub obrzmienie okolicy stawu lub kości, zniekształcające zarys kończyny. Mięsakom kości często towarzyszą zaburzenia funkcji kończyny: ograniczenie ruchomości najbliższego stawu czy przykurcze stawowe i złamania patologiczne kości w zaawansowanych miejscowo mięsakach. W mięsakach drobnokomórkowych w ok. 40% występuje tzw. maska zapalna (objawy stanu zapalnego, podwyższona temperatura ciała) utrudniająca właściwe rozpoznanie. W zaawansowanym miejscowo stadium mięsaków drobnokomórkowych kości objawy ogólne tj.: gorączka, niedokrwistość, osłabienie oraz podwyższony poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) są uznawane za złe czynniki rokownicze^{1,2} (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011).

Diagnostyka

Rozpoznanie ustala się na podstawie badania fizykalnego, obrazu radiologicznego oraz rozpoznania mikroskopowego na podstawie badania materiału tkankowego pobranego w czasie biopsji. W celach diagnostycznych wykonuje się badania podmiotowe, przedmiotowe oraz obrazowe, m.in.:

- Badania fizykalne - ocena wielkości zmiany oraz jej ruchomości w stosunku do tkanek otaczających;
- Badanie RTG kości, jeśli guz sąsiaduje ze strukturami kostnymi;
- Badanie MR (w lokalizacji kończynowej lub powłokowej guza) albo badanie TK;
- RTG klatki piersiowej (rozpoznanie przerzutów odległych), kości okolicy chorobowo zmienionej (rozróżnienie głęboko położonego mięsaka tk. miękkich od pierwotnego mięsaka kości)
- Biopsja, biopsja gruboigłowa jest preferowana;
- PET przeprowadzane gdy istnieje duże ryzyko rozsiewu choroby (w przypadku mięsaka Ewinga);
- Diagnostyka patomorfologiczna i badania molekularne – klasyfikacja podtypu mięsaka oraz stopnia złośliwości na podstawie podziału pierwotnych złośliwych nowotworów wg WHO.

Leczenie i cele leczenia

Trwałe wyleczenie można osiągnąć tylko poprzez radykalne leczenie chirurgiczne ogniska pierwotnego, a w przypadku przerzutów - jedynie metodą radykalnego chirurgicznego usunięcia przerzutów. Uzupełniająco stosuje się chemioterapię i radioterapię. Nieodłącznym elementem procesu leczenia jest rehabilitacja. Leczenie powinno być planowane i prowadzone przez wielospecjalistyczne zespoły.

Radioterapię w mięsakach kości stosuje się w przypadku: średnicy zmiany > 5cm, wysokiego stopnia złośliwości, położenia podpowięziowego, mięsaków drobnokomórkowych oraz po niecałkowitym usunięciu ogniska pierwotnego. Mięsaki Ewinga to grupa nowotworów wysokowrażliwych na radioterapię, zaś rola radioterapii w *osteosarcoma* i *chondrosarcoma* jest niewielka. W leczeniu radykalnym mięsaka kościopochodnego nie ma zastosowania radioterapia² (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011). Chemioterapię stosuje się w przypadku leczenia mięsaków wrażliwych na chemioterapię o dynamicznie rozwijających się zmianach, gdzie ryzyko przerzutów jest wysokie. Chemioterapia uzupełniająca (przed- i pooperacyjna) dot. mięsaków kości jest konieczna w mięsakach drobnokomórkowych i wrzecionowatokomórkowych, innych niż *chondrocytoma*^{1,2,3} (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011; Rutkowski & Krzemieniecki 2013).

Przebieg naturalny

Szanse na ograniczenie zakresu resekcji oraz uzyskanie długoletniego przeżycia lub wyleczenia istotnie się zwiększyły z powodu postępu nowych metod leczenia. Obecnie leczenie skojarzone, łącznie z postępowaniem rekonstrukcyjnym, pozwala oszczędzić kończynę u większości chorych na MTM. Amputacje wykonuje się u mniej niż 10% chorych wobec ok. 50% pacjentów w latach 60.-70. XX wieku. Następuje stały, choć powolny wzrost odsetka chorych na MTM z wieloletnimi przeżyciami (aktualny wskaźnik 5-letnich przeżyć w MTM o kończynowym umiejscowieniu: 55–78%). Rokowanie w stadium uogólnienia jest nadal złe (mediana przeżycia: ok. 12 miesięcy). Korzystne wyniki miejscowe dotyczą jedynie chorych na MTM po planowym całkowitym wycięciu w granicach mikroskopowo wolnych od nowotworu (resekcja R0)³ (Rutkowski & Krzemieniecki 2013). Leczenie nawrotów mięsaka kościopochodnego polega na kojarzeniu chemioterapii i chirurgicznego leczenia przerzutów. W przypadku przerzutów do płuc wielokrotnie przeprowadzane jest wycinanie mnogich, policzalnych przerzutów oraz wielokrotne torakotomie. Wyniki chirurgicznego leczenia przerzutów do płuc są dość dobre pod warunkiem wykonania ich całkowitej resekcji. Druga linia leczenia zależy od leków zastosowanych w ramach pierwotnego leczenia – często wykorzystywany jest ifosfamid, etopozyd (w niektórych ośrodkach metotreksat w wysokich dawkach z kwasem folinowym). Rehabilitacja towarzyszy leczeniu przez cały okres trwania choroby. Ważne jest prowadzenie obserwacji, wizyt kontrolnych po zakończeniu leczenia, większość nawrotów występuje w ciągu 2-3 lat² (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011).

Najistotniejsze czynniki wpływające na rokowanie u chorych na mięsaki obejmują:

— stopień złośliwości histologicznej (ang. *grading*; G);

- wielkość guza pierwotnego;
- położenie guza (pod- lub nadpowięziowo);
- obecność przerzutów;
- stan marginesu chirurgicznego;
- wystąpienie wznowy.

3.4. Oceniana technologia medyczna

3.4.1. Charakterystyka produktu leczniczego

Tabela 3. Podstawowe informacje o sunitynibie [źródło ChPL Sutent]

Grupa farmakoterapeutyczna (kod ATC)	Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej kod ATC: L01XE04
Wskazania rejestracyjne	SUTENT jest wskazany w leczeniu: - nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. <i>GIST - Gastrointestinal stromal tumour</i>) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję; - zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (ang. <i>MRCC - Metastatic renal cell carcinoma</i>) u dorosłych; - wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (ang. <i>pNET - pancreatic neuroendocrine tumours</i>) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Doświadczenie w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone.
Mechanizm działania	Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. 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), - receptorów kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3); - receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R); - receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).
Dawkowanie i sposób podawania	W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni. W przypadku pNET, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. W przypadku GIST i MRCC dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg. Natomiast dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Opakowanie i postać farmaceutyczna	Kapsułka żelatynowa z pomarańczowym wieczkiem i pomarańczowym korpusem, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej (butelka z lub przezroczysty, perforowany blister).
Podmiot odpowiedzialny	Pfizer Ltd

	Ramsgate Road Sandwich, Kent CT13 9NJ Wielka Brytania
Data pierwszej rejestracji i przedłużenia	Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 lipca 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2012 r.

3.4.2. Rekomendacje kliniczne

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*, ASPS (siła rekomendacji 2B) w IV stopniu zaawansowania.

3.4.3. Rekomendacje finansowe

Przeszukano strony agencji HTA (NICE, SMC, HAS, PBAC, MSAC, CADTH, PTAC i in.) oraz ministerstw ds. zdrowia poszczególnych państw UE: (data wyszukiwania 10 stycznia 2014 r.). Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania sunitynibu w leczeniu nowotworów tkanek miękkich oraz kości.

3.4.1. Dostępność i stan finansowania w Polsce

Produkt leczniczy Sutent (sunitynib) w ocenianym wskazaniu obecnie jest finansowany w ramach programu chemioterapii niestandardowej, a także znajduje się na wykazach leków refundowanych, i jest finansowany w ramach programów lekowych:

- leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48);
- Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64);
- Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4).

W ramach procesu analitycznego wystąpiono do NFZ o dane kosztowe dotyczące finansowania substancji czynnej sunitynib w ocenianych wskazaniach ze środków publicznych. Pismem z dnia 12.11.2013 r. prezes NFZ udzielił odpowiedzi w zakresie liczby wniosków, zgód oraz kosztów refundacji dla ocenianej technologii. Dane zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 4. Dane liczbowe dotyczące liczby wydanych zgód na finansowanie sunitynibu w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013.

Rok	Kod rozpoznania wg ICD 10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
2012	C41.4	2	1	336977,73
	C49.1	2	1	556834,86
	C49.2	3	5	2435226,30
2013*	C41.4	1	1	117152,28
	C49.1	2	1	117152,28
	C49.2	2	4	1347251,22

* - pierwsze półrocze

3.5. Alternatywne technologie medyczne

3.5.1. Alternatywne interwencje rekomendowane we wnioskowanym wskazaniu

W ramach niniejszego raportu skróconego przeszukano strony internetowe wybranych towarzystw i instytucji naukowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego we wnioskowanych wskazaniach.

Według odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej podstawową opcją terapeutyczną leczenia mięsaków jest resekcja guza z negatywnymi marginesami. 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 wskazywał, iż terapia z wykorzystaniem sunitynibu powinna być ograniczona do leczenia zaawansowanego mięsaka pęcherzykowego, a przypadku powyższego rozpoznania nie można wyróżnić innych opcji terapeutycznych za wyjątkiem BSC.

Tabela 5. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu mięsaki tkanek miękkich

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2012	<p>Zakres rekomendacji: mięsaki tkanek miękkich: - leczenie chirurgiczne oszczędzające kończynę, z lub bez adjuwantowej radioterapii jest skuteczną opcją terapeutyczną; amputacja jest zalecana jedynie kiedy nie można usunąć guza z odpowiednim marginesem; - radioterapia przed- lub pooperacyjna wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby, ale może być przyczyną komplikacji w gojeniu się rany; - adjuwantowa brachyterapia poprawia lokalną kontrolę choroby u pacjentów z miejscowymi przerzutami po całkowitej resekcji guza; - IMRT po operacji oszczędzającej daje bardzo dobrą kontrolę choroby u pacjentów z dużym ryzykiem nawrotu.</p> <p><u>II i III stopień zaawansowania:</u> - w przypadku operacyjnych guzów resekcja, a następnie radioterapia z lub bez adjuwantowej chemioterapii (gł. antracykliny) jest podstawową opcją terapeutyczną. - radykalna limfadenektomia może wydłużyć czas bez progresji choroby; - radioterapia jest zalecana u pacjentów z chorobą resztkową lub z pozytywnymi marginesami po resekcji guza; - guzy nieoperacyjne mogą być leczone radioterapią, chemoradiacją lub chemioterapią; ILP oraz ILI są opcją terapeutyczną umożliwiającą uniknięcie amputacji; - rekomendowane jest ILP z zastosowaniem melfalanu lub doksorubicyny w połączeniu z TNFα; ILI z doksorubicyną lub melfalanem i daktynomocyną.</p> <p><u>IV stopień zaawansowania:</u> - ze względu na złe rokowanie nie ma jednoznacznej rekomendacji dla pacjentów w tym stopniu zaawansowania choroby</p> <p>SUN w leczeniu GIST, angiosarcoma, ASPS (kat. 2B)*, Chordoma (kat. 2B)</p>
Europa	ESMO 2012	<p>Zakres rekomendacji Mięsaki tkanek miękkich: Choroba miejscowa: - standardowe leczenie obejmuje resekcję guza z negatywnymi marginesami; - radioterapia jest skuteczna w miejscowym kontrolowaniu choroby, ale nie wpływa na całkowite przeżycie; może być stosowana przed lub po operacji, a w wybranych przypadkach śródoperacyjnie (oraz brachyterapia); - guzy nieoperacyjne mogą być leczone za pomocą radioterapii, chemioterapii</p> <p>Mięsaki kości: Podczas leczenia <i>Osteosarcoma</i> (wysoki stopień zaawansowania) jest zalecane leczenie operacyjne z negatywnymi marginesami (rozważa się uniknięcie amputacji) oraz chemioterapia (generalnie przed i po operacji). Doksorubicyna, cisplatyna, metotreksat (duże dawki) ifosfamid oraz etopozyd są skuteczne, trzy pierwsze używane są najczęściej jako podstawa leczenia. Brak wskazań do radioterapii, jedynie w wypadku miejsc anatomicznych gdzie całkowita resekcja jest ograniczona</p>

		<p>radioterapia może być odpowiednią opcją. Niski stopień zaawansowania <i>osteosarcoma</i> leczy się jedynie operacyjnie.</p> <p>W leczeniu mięsaka Ewinga wskazana jest resekcja, radio oraz chemioterapia. Niskie prognozy w zaawansowanym stadium <i>Chondrosarcoma</i> spowodowane są opornością na konwencjonalne leczenie tj. radio i chemioterapia.</p> <p>W przypadku zaawansowanego osteosarcoma, ES lub mięsaka pleomorficznego pierwszorzędowo wskazywana jest chemioterapia.</p>
USA	ACS 2012	<ul style="list-style-type: none"> - w zależności od rodzaju oraz stopnia zaawansowania mięsaków tkanek miękkich, chemioterapia może być podawana jako główny sposób leczenia lub jako leczenie uzupełniające (adjuwantowe) do leczenia operacyjnego; - w przypadku chemioterapii mięsaków tkanek miękkich najczęściej stosuje się kombinację kilku leków przeciwnowotworowych; - w przypadku terapii I rzutu najczęściej stosuje się doksorubicynę lub ifosfamid podawane razem lub oddzielnie. W przypadku terapii II rzutu podaje się gemcytabinę i docetaksel. Chorzy z mięsakami tkanek miękkich typu angiosarcoma są skuteczne w leczeniu przy zastosowaniu paklitakselu lub docetakselu z winorelbina.
UK	Guidelines for the management of Soft Tissue Sarcomas ² and Bone Sarcomas	<p>Zakres rekomendacji</p> <p>Mięsaki tkanek miękkich: Operacja jest standardem leczenia ze zlokalizowanym nowotworem tkanek miękkich. Niekiedy amputacja jest jedyną opcją by osiągnąć odpowiednie marginesy. W przypadku pacjentów z pogranicza dot. resekcji stosuje się przedoperacyjną chemio lub radioterapię, w zależności od histologii. Pooperacyjna radioterapia zalecana jest po resekcji w dawce 60-66 Gy zaś przedoperacyjna w 50 Gy. Chemioterapii adjuwantowej nie zaleca się rutynowo, ale może być rozważana w sytuacji lokalnego kontrolowania choroby. Ogólnie leczenie zaawansowanego stadium mięsaków tk. miękkich polega na podaniu doksorubicyny (75 mg/m² co 3 tydz.) – standardowe I linia leczenia, gdy istnieją p/wskazania stosuje się ifosfamid (9-10 g/m²). Jako II linię leczenia z wyboru stosuje się dakarbazynę, trabectedynę lub kombinację gemcytabiny z docetakselem.</p> <p>Mięsaki kości: leczenie polega na chirurgicznej resekcji oraz chemioterapii będących podstawą układowej terapii neoadjuwantowej (chemioterapia przedoperacyjna, resekcja oraz pooperacyjna chemioterapia adjuwantowa), szczególnie w przypadkach zaawansowanego osteosarcoma, mięsaka Ewinga, mięsaka komórek wrzecionowatych jest wskazana.</p>

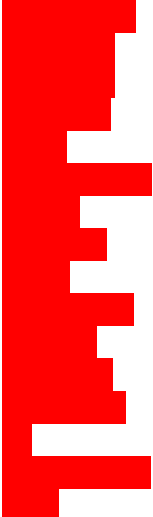
*na podstawie dowodów na niższym poziomie, zgoda NCCN że interwencja jest odpowiednia

3.5.2. Aktualna praktyka kliniczna we wnioskowanym wskazaniu

W poniższej tabeli przedstawiono opinię eksperta dotyczącą aktualnej praktyki klinicznej w Polsce w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg kodów ICD-10: C41.4; C49.1; C49.2. Według opinii eksperta stosowanie sunitynibu jest zasadne jedynie dla zaawansowanych przypadków mięsaka pęcherzykowego (ang. *ASPS – Alveolar soft part sarcoma*), dla którego nie ma odrębnego kodu ICD-10. Dla pozostałych typów histopatologicznych mięsaków tkanek miękkich nie ma wystarczających dowodów naukowych odnośnie skuteczności sunitynibu.

² R. Grimer, I. Judson, D. Peake, B. Seddon (2010) UK Guidelines for the management of Soft Tissue Sarcomas

Tabela 6. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniach ICD-10: C41.4; C49.1; C49.2, na podstawie opinii eksperckiej.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane we wnioskowanym wskazaniu w Polsce			
	stosowane obecnie w praktyce klinicznej	mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną technologię	najsukuteczniejsza technologia	Najtańsza technologia
	Sunitynib stosowany jedynie w jednym z typów mięsaka tkanek miękkich, czyli w ASPS (ang. Alveolar soft part sarcoma). Dla tego wskazania w stopniu zaawansowanym istnieje zasadność stosowania tego leku. Dla pozostałych typów histopatologicznych mięsaków tkanek miękkich brak jest wystarczających dowodów (pomimo potwierdzonej skuteczności leku w np. angiosarcoma).	Brak alternatywnych technologii. W odniesieniu do ASPS w przypadkach nieresekcyjnych i przerzutowych opcje terapeutyczne są bardzo ograniczone i brak standardowych metod leczenia w przeciwieństwie do większości innych typów tkanek miękkich. ASPS należy do chemo i radio-opornych nowotworów. Stąd na podstawie danych literaturowych oraz doświadczeń własnych eksperta (Klinika Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Institutu) stosowany jest sunitynib.	Wnioskowaną technologię w zaawansowanym ASPS można porównać jedynie do leczenia wspomagającego (ang. <i>BSC- Best supportive care</i>) ponieważ nie ma skutecznych terapii. Istnieją badania II fazy dot. cedyramidu (lek niezarejestrowany).	„Z wnioskowaną technologią można porównać jedynie leczenie wspomagające (BSC, Best supportive care), gdyż nie ma skutecznych terapii w zaawansowanych ASPS innych niż wnioskowana. Pozytywne wyniki badania II fazy w ASPS obejmują również niezarejestrowany lek jakim jest cedyranib (substancja ta jest niedostępna do leczenia chorych w Polsce). przyjmowanym do progresji choroby”.

4. Ocena efektywności klinicznej i praktycznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów tkanek miękkich i kości, w tym mięsaków. Analiza efektywności klinicznej została przygotowana w oparciu o systematyczne przeszukanie literatury z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności.

W ramach procesu analitycznego, w dniu 10 stycznia 2014 r., przeszukano bazy informacji medycznej: Medline via PubMed i Cochrane Library, Embase via OVID z wykorzystaniem szerokiej strategii wyszukiwania, aby odnaleźć wszystkie opublikowane dowody naukowe (Załącznik 2.). Słowa kluczowe definiowały jedynie populację i interwencję. Predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

PICOS	kryteria włączenia	kryteria wykluczenia
Populacja	nowotwory tkanek miękkich	-
	mięsak	-
Interwencja	sunitynib	-
Komparator	nie zdefiniowano	-
Punkty końcowe	dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	-
Typ badań	przeglądy systematyczne, metaanalizy analizy ekonomiczne rekomendacje kliniczne i finansowe badania pierwotne z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności dla danej populacji	opisy przypadków, serie przypadków, abstrakty konferencyjne

Ponadto przeszukiwano strony internetowe polskich i zagranicznych towarzystw naukowych w celu odnalezienia rekomendacji klinicznych oraz serwisy zagranicznych agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji finansowych.

4.1. Opublikowane przeglądy systematyczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono przeglądów systematycznych dotyczących stosowania inhibitorów kinazy tyrozynowej w leczeniu nowotworów tkanek miękkich, kości i chrząstki.

4.2. Badania pierwotne

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*).

Informacje o lokalizacji zmian pierwotnych oraz przerzutowych podano w pracy *Orbach 2013*, gdzie zmiany pierwotne na kończynach były umiejscowione u 63% pacjentów oraz w pracy *Mahmood 2011*, gdzie podano liczbę pacjentów ze zmianami przerzutowymi w obrębie kończyn i kości.

Tabela 8. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
Orbach 2013 <i>Źródła finansowania:</i> bd	Prospektywne badanie obserwacyjne, jednoramienne, wieloośrodkowe Okres obserwacji [mediana (zakres)]: Fallow-up 240 miesięcy (mediana fallow-up 126 miesięcy)	sunitynib 25-50 mg /dzień	Kryteria włączenia: pacjenci w wieku 0-21 lat z potwierdzonym histologicznie ASPS lub z potwierdzoną obecnością białka ASPSCR1-TFE3	Populacja: dzieci oraz młodzież z ASPS mediana wieku 13 lat, umiejscowienie pierwotnego nowotworu głównie na kończynach (63%) N= 51	<ul style="list-style-type: none"> • OS • EFS (ang. <i>event-free survival</i>) przeżycie wolne od zdarzeń związanych z nowotworem; definiowane, jako czas do nawrotu choroby po osiągnięciu CR, niepowodzenie w lokalnej kontroli nowotworu, postępujące zaawansowanie choroby w stadium przerzutowym, zgon
Stacchiotti 2011 <i>Źródła finansowania:</i> bd	Badanie retrospektywne, jednoramienne Okres obserwacji [mediana (zakres)]: bd; mediana trwania terapii 10 miesięcy (zakres 3– 33)	sunitynib 37,5 mg /dzień, przez 4 tygodnie	Kryteria włączenia: stan sprawności ≤ 3(ECOG), zadowalająca sprawność szpiku kostnego oraz organów wewnętrznych. Diagnoza ASPS potwierdzona obecnością TFE3 oraz techniką FISH.	Populacja: pacjenci z przerzutowym progresywnym ASPS Leczenie SUN prowadzono do wystąpienia progresji lub objawów toksyczności (wystąpienie toksyczności hematologicznej, AEs), a następnie wznawiano w przypadku AEs g. < 1/2 N=9	<ul style="list-style-type: none"> • PR, SD (RECIST)
Mahmood 2011 NCT00400569	prospektywne badanie kliniczne	sunitynib 50 mg /dzień,	Kryteria włączenia: Status ECOG <2, spodziewana długość życia life >16	Populacja: Pacjenci z : pełnoletni pacjenci z nieresekcyjnymi	<ul style="list-style-type: none"> • PFS • OS

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
<p><u>Źródła finansowania:</u> Pfizer</p>	<p>II fazy, jednoramienne, jednoosrodkowe, <i>open-label</i></p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: bd</p> <p>Analiza wyników: bd</p> <p>Utrata pacjentów: bd</p>	<p>przez 4 tygodnie (możliwość zmniejszenia dawki do 37,5 mg/dzień)</p>	<p>tygodni, brak oznak ostrej toksyczności związanej z wcześniejszymi terapiami (chemioterapia, radioterapia, operacja) zgodnie NCI CTCAE version 3.0 g. <1.</p> <p>Kryteria wykluczenia: odstęp pomiędzy wcześniejszą terapią a SUN krótszy niż 4 tyg. NCI CTCAE v. 3 gr. 3, krwotok < 4 tyg., przerzuty do mózgu, arytmia serca</p>	<p>przerzutami mięsaków tkanek miękkich: tłuszczakomięsak, mięśniakomięsak gładkokomórkowy, mięsak włóknisto-histiocytarny (ang. <i>malignant fibrous histiocytoma</i>-MFH), u których wcześniej stosowano co najmniej II linię terapii;</p> <p>Obecność przerzutów na kończynach lub obrębie tkanki kostnej: Tłuszczakomięsak n=6 Mięśniakomięsak n=4 MHF n=5</p> <p>Liczebność populacji: N=48 Tłuszczakomięsak n=18 Mięśniakomięsak n=15 MHF n=14</p>	<ul style="list-style-type: none"> •PR, SD, PD (RECIST) •bezpieczeństwo (pacjenci, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę SUN)
<p>George 2009</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Pfizer Inc; the Virginia and Daniel K. Ludwig Trust for Cancer Research; Cycle for Survival and NCI program project CA47179</p>	<p>prospektywne badanie kliniczne II fazy, wieloosrodkowe, <i>open-label</i></p> <p>analiza wyników: PP</p> <p>Okres obserwacji [mediana (zakres)]: bd, ocena skuteczności terapii co 28 dni</p> <p>Utrata pacjentów: 2</p>	<p>sunitynib 37,5 mg</p>	<p>Kryteria włączenia: < 3 wcześniejszych terapii cytotredukcyjnych w zaawansowanym stadium choroby, stan sprawności 0-2 (ECOG), stan kliniczny w nerek, szpiku w normie</p> <p>Kryteria wykluczenia: nieprawidłowe funkcjonowanie tarczycy, skaza krwotoczna, wcześniejsze leczenie lekami przeciwzakrzepowymi, choroby sercowo-naczyniowe, niekontrolowane nadciśnienie, przerzuty do mózgu, krwotok g. ≥3 w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia, stosowanie leków wpływających</p>	<p>Populacja: pełnoletni pacjenci z lokalnie zaawansowanym lub/albo przerzutowymi mięsakami „<i>non-GIST</i>”</p> <p>Liczebność populacji: N=48 (PP) Analiza bezpieczeństwa N=52</p>	<ul style="list-style-type: none"> • PR, CR, SD •bezpieczeństwo.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe
(R.G.M., G.K.S.); National Comprehensive Cancer Network, protocol No. NCCNS109.	Czas trwania terapii (mediana): do wystąpienia AEs		na szlak metaboliczny CYP3A4, wcześniejsze leczenie sunitynibem lub innym inhibitorem TK		

4.2.1. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa sunitynibu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania w bazach informacji medycznej odnaleziono 4 badania, w tym 2 RCT II fazy, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w terapii mięsaków miejscowo zaawansowanych lub z przerzutami.

W poniższych tabelach zestawiono wyniki skuteczności i bezpieczeństwa uzyskane przez pacjentów leczonych sunitynibem.

Tabela 9. Wyniki skuteczności sunitynibu u chorych na mięsaki

Punkt końcowy	Czas obserwacji / mediana długości odpowiedzi (miesiące)	badanie	Typ nowoturu	Mediana-zakres/ (95% CI) (mieś)	Wartość p
EFS (%)	126 (mediana follow-up)	<i>Orbach 2013</i>	ASPS lokalizacja na kończynach n=32	67,7± 11%	p=0,69
EFS (%)		<i>Orbach 2013</i>	ASPS	14,3-72,8[^]	p=0,001
EFS (%) [#]		<i>Orbach 2013^s</i>	ASPS	68,2±7%	bd
EFS (%) ^{##}		<i>Orbach 2013^s</i>	ASPS	62,8±7%	bd
OS (%)		<i>Orbach 2013</i>	ASPS	44,8-91,7% [^]	bd
OS (%)		<i>Orbach 2013</i>	ASPS lokalizacja na kończynach n=32	82,1±%	p=0,9
OS (%) [#]		<i>Orbach 2013^s</i>	ASPS	87 ±5%	NS
OS (%) ^{##}		<i>Orbach 2013^s</i>	ASPS	78±7%	NS
OS*	16,9	<i>Mahmood 2011</i>	<i>liposarcoma</i>	18,6 (5,2–27,7)	NS
OS*	9,2	<i>Mahmood 2011</i>	<i>leiomyosarcoma</i>	10,1 (4,1–11,9)	NS
OS*	15,3	<i>Mahmood 2011</i>	<i>MFH</i>	13,6 (3,1-)	NS
OS	-	<i>Stacchiotti 2011</i>	ASPS	19	bd
PFS*	3,4	<i>Mahmood 2011</i>	<i>liposarcoma</i>	3,9 (2,8–4,4)	NS
PFS*	3,7	<i>Mahmood 2011</i>	<i>leiomyosarcoma</i>	14,2 (2,0–8,3)	NS
PFS*	4,6	<i>Mahmood 2011</i>	<i>MFH</i>	2,5 (1,4–5,5)	NS
PFS	3	<i>Mahmood 2011</i>	populacja ogólna	57,5%	NS
PFS	6	<i>Mahmood 2011</i>	populacja ogólna	25,5%	NS
PFS	-	<i>Stacchiotti 2011</i>	ASPS	17 (zakres 2-33)	bd
PFS (%) ^{SS}	-	<i>Stacchiotti 2011</i>	ASPS	88	bd
PFS	14	<i>George 2009</i>	zróżnicowane typy histologiczne mięsaków	1,8	bd
Punkt końcowy	Czas obserwacji (zakres)	badanie	Typ nowoturu	SUN n/N(%)	Wartość p
PR	56 tygodni	<i>Mahmood 2011</i>	<i>liposarcoma</i>	0/17 (0)	bd
		<i>Mahmood 2011</i>	<i>leiomyosarcoma</i>	1/13 (8)	bd
		<i>Mahmood 2011</i>	<i>MFH</i>	0/13 (0)	bd
		<i>Mahmood 2011</i>	populacja ogólna	1/43 (2)	bd
PR	3 miesiące	<i>Stacchiotti 2011</i>	ASPS	5/9 (55)	bd
PR+CR	16 tygodni	<i>George 2009</i>	zróżnicowane typy	1/48 (2)	bd

			mięsaków		
SD	6 tygodni	Mahmood 2011	liposarcoma	14/17 (82)	bd
		Mahmood 2011	leiomyosarcoma	12/13 (92)	bd
		Mahmood 2011	MFH	7/13 (54)	bd
		Mahmood 2011	Populacja ogólna	33/43 (77)	bd
SD	3 miesiące	Stacchiotti 2011	ASPS	3/9 (33)	
SD	16 tygodni	George 2009	zróżnicowane typy mięsaków	10/48 (20)	
SD	24 tygodnie	George 2009	zróżnicowane typy mięsaków	6/48 (12)	
PD	6 tygodni	Mahmood 2011	liposarcoma	3/17 (19)	bd
		Mahmood 2011	leiomyosarcoma	0/13 (0)	bd
		Mahmood 2011	MFH	6/13 (46)	bd
		Mahmood 2011	populacja ogólna	9/43 (21)	bd
PD	3 miesiące	Stacchiotti 2011	ASPS	1/9 (10)	bd

5 letni OS; ## 10 letni OS; \$\$ PFS dla 6 miesięcy; \$- OS dla 90% pacjentów, tj., u których przeprowadzono resekcję zmian nowotworowych; *OS oraz PFS wyznaczone metodą Kaplan-Meiera; ^ zakres w zależności od grupy ryzyka

Obserwowana w badaniach odpowiedź na leczenie była zróżnicowana, co wynikało po części z różnych punktów czasowych oceny oraz z heterogeniczności populacji chorych włączonych do analizy.

W badaniu Mahmood 2011 PR (8%) odnotowano jedynie w przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (*leiomyosarcoma*). Stabilizacja choroby wystąpiła u 77% pacjentów, a najwyższy odsetek odpowiedzi odnotowano odnośnie subpopulacji z *leiomyosarcoma* – 92%. Trzy miesięczny PFS (mediana) dla populacji ogólnej wystąpił u 57 % pacjentów, natomiast po pół roku wystąpiła redukcja PFS do 26% chorych. Mediana OS w zależności od rodzaju nowotworu wahała się od 9,2 do 17 miesięcy.

W badaniu George 2009 obserwowane odpowiedzi na leczenie CR+PR, SD, PD wystąpiło odpowiednio u 2, 12, 10% pacjentów.

Oдноśnie terapii sunitynibem ASPS, w badaniu Orbach 2013, 5 letnie OS i EFS osiągnęło odpowiednio 82% i 67% pacjentów z pierwotnymi zmianami umiejscowionymi na kończynach oraz 87% i 68% chorych z populacji ogólnej; 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-mcny PFS osiągnęło 88% chorych leczonych sunitynibem. Po 3 miesiącach terapii, u 55% pacjentów wystąpiła odpowiedź oceniana jako PR, u 33% jako SD, a u 10% zaobserwowano PD.

W badaniach George 2009 i Mahmood 2011 oceniano bezpieczeństwo terapii SUN u pacjentów z lokalnie zaawansowanymi mięsakami i przerzutami o różnej lokalizacji. W obu badaniach większość obserwowanych AEs była łagodna 1/2 stopnia. Najczęściej spotykanym działaniem niepożądanym było zmęczenie, biegunka, wymioty. U około 1/3 pacjentów występowała też trombocytopenia.

Poważne działania niepożądane w stopniu 3/4 dotyczyły zdarzeń hematologicznych: trombocytopenii, neutropenii oraz niehematologicznych: zmęczenia i zapalenia błony śluzowej. Ponadto w badaniu Mahmood 2011 odnotowano AE w stopniu 4 tj. krwotok, zaburzenia pracy lewego przedsionka.

Tabela 10. Wyniki analizy bezpieczeństwa sunitynibu na podstawie badań włączonych do PS

Punkt końcowy	Czas obserwacji (zakres)	badanie	SUN n/N(%)	SUN n/N(%)
			Toksyczność 1/2	Toksyczność 3/4
zmęczenie/astenia	-	Mahmood 2011	24/48 (50)	4/48 (8)
biegunka			20/48 (42)	0/48 (0)

Zapalenia błony śluzowej			17/48 (35)	0/48 (0)
wymioty			11/48 (23)	1/48 (2)
Trombocytopenia			16/48 (33)	3/48 (6)
neutropenia			9/48 (19)	5/48 (10)
Krwotok/krwawienie			0/48 (0)	1/48 (2)
wysypka			13/48 (27)	
Dysfunkcja lewego przedsionka*			0/48 (0)	1/48 (2)
zmęczenie			26/52 (50)	1/52 (2)
biegunka			22/52 (42)	3/52 (6)
nadciśnienie			10/52 (19)	1/52 (2)
zapalenie błony śluzowej			11/52 (21)	5/52 (10)
hiperbilirubinemia		George 2009	8/52 (15)	0/52 (0)
Zespół ręka-stopa			11/52 (11)	4/52 (8)
trombocytopenia			13/52 (25)	4/52 (8)
neutropenia			11/52 (21)	2/52 (4)
anemia			5/52 (10)	3/52 (6)
hipofosfatemia			1/51 (2)	1/52 (1)

*jedyne zdarzenie 4 stopnia

4.3. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Sutent (sunitynib), najpoważniejszymi działaniami niepożądanymi obserwowanymi w badaniach klinicznych (związane z leczeniem sunitynibem) to:

- ✓ 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); niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Natomiast do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u co najmniej 20% pacjentów (w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały:

- ✓ zmniejszenie apetytu;
- ✓ zaburzenia smaku;
- ✓ nadciśnienie tętnicze;
- ✓ uczucie zmęczenia;
- ✓ zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (tj. biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty);
- ✓ przebarwienia skórne;
- ✓ erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa.

Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Działania niepożądane, opisywane po wprowadzeniu do obrotu, które występowały bardzo często ($\geq 1/100$) to: zakażenia i zarażenia pasożytnicze (wirusowe, bakteryjne, grzybicze) ukł. oddechowego, dróg moczowych, skóry, ropień; zaburzenia żołądka i przełyku (zapalenia przełyku).

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

W celu odnalezienia dodatkowych informacji dot. bezpieczeństwa przeszukano strony internetowe następujących instytucji:

- ✓ Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (Komunikaty URPL),
- ✓ Europejska Agencja Leków (*European Medicines Agency - EMA*)
- ✓ Agencja ds. Żywności i Leków USA (*Food and Drug Administration - FDA*)
- ✓ Państwowa Służba Zdrowia w Wielkiej Brytanii (*National Health Service - NHS*).

Na stronie URPL odnaleziono 1 komunikat odnośnie bezpieczeństwa terapii SUN, 3 na stronie NHS. Także na stronie FDA zamieszczono informacje odnośnie działań niepożądanych oraz ostrzeżeń/środków ostrożności dot. leczenia SUN.

Tabela 11. Dodatkowe informacje dotyczące sunitynibu odnalezione w bazach danych na temat bezpieczeństwa stosowania SUN.

Instytucja/ Data notatki	Działanie niepożądane	Ostrzeżenia środki ostrożności
NHS ³	Ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic: zakrzepica tętnic, zawał mózgu, udar serca, udar naczyniowy mózgu, zawał serca i choroba niedokrwienna serca	10 badań (n= 10,255) zostało włączonych do przeglądu systematycznego oraz metaanalizy. SUN był związany ze znaczącym zwiększeniem ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych tętnic.
NHS ⁴	Ryzyko krwawień, do których należą: wybroczyny, krwawienie z nosa, krwimocz, krwioplucie, krew w kale, plamica małopłytkowa, krwawienie z przewodu pokarmowego, doodbytniczo, centralnego układu nerwowego i krwawienie z pochwy.	23 badania (w tym 3 RCTs oraz serie przypadków) zostały włączone do przeglądu systematycznego i metaanalizy. Leczenie SUN było związane ze znaczącym wzrostem ryzyka krwawień.
NHS ⁵	Ryzyko zachorowań na zespół ręka-stopa u pacjentów z nowotworem (z komórek nerkowych/lub nie).	10 badań zostało włączonych do metaanalizy (w tym m.in. 2 RCTs, 6 jednoramiennych II fazy) SUN związany był ze znaczącym ryzykiem rozwoju zespołu ręka-stopa u pacjentów z zaawansowanym nowotworem. Ryzyko było większe w grupie chorych z nie-nerkowych komórek nowotworowych.
URPL ⁶ 2010; MHRA 2010 ⁷	Ryzyko martwicy kości szczęki/żuchwy u pacjentów chorych na nowotwór leczonych SUN. Większość chorych otrzymywała równocześnie lub uprzednio dożylnie bisfosfoniany. Przed rozpoczęciem leczenia sunitynibem należy rozważyć przeprowadzenie badania stomatologicznego i zastosowanie odpowiednich, dodatkowych prewencyjnych zabiegów stomatologicznych.	<i>Dodatkowe dane z badań klinicznych</i> W okresie 01.2006-01.2010 101 400 pacjentów otrzymało Sutent (w tym pacjenci otrzymujący lek po dopuszczeniu do obrotu jak i podczas badań klinicznych). Wśród nich zgłoszono 27 przypadków martwicy kości szczęki/żuchwy, gdzie większość osób przyjmowała równocześnie lub uprzednio dożylnie bisfosfoniany (uznany czynnik ryzyka martwicy kości szczęki/żuchwy). Dodatkowo działanie sunitynibu (silne właściwości antyangiogenne) może nasilić stopień hamowania przebudowy tkanki kostnej. Dlatego należy zachować ostrożność przy jednoczesnym lub sekwencyjnym podawaniu produktu Sutent i

³ Komunikat NHS(1)Sutent

⁴ Komunikat NHS(2)Sutent

⁵ Komunikat NHS(3) Sutent

⁶ Komunikat URPL 2010 Sutent

⁷ <http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/DrugSafetyUpdate/CON105745>

		bisfosfonianów. U pacjentów otrzymujących wcześniej lub którzy otrzymują dożylnie bisfosfoniany zaleca się w miarę możliwości unikania inwazyjnych zabiegów stomatologicznych.
FDA ⁸ 2013, 2012, 2011, 2010	<ul style="list-style-type: none"> - hepatotoksyczność, zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: zapalenie pęcherzyka żółciowego - martwicze zapalenie powięzi, piodermia zgorzelinowa - krwotok płucny - powikłania zakrzepowo-zatorowe - przejściowy atak niedokrwienny, udar mózgu - zaburzenia czynności nerek, reakcje nadwrażliwości (obrzęk naczyniowy, powstawanie przetoki), przypadki śmiertelnych krwotoków związanych z małopłytkowością oraz zatorowość płucna 	<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia funkcjonowania tarczycy - u pacjentów z niedoczynnością/nadczynnością tarczycy rekomendowane są wstępne badania czynności tarczycy jako standard przed rozpoczęciem leczenia - zespół ostrego rozpadu guza (TLS, ang. <i>Tumor lysis syndrome</i>) przede wszystkim u pacjentów z RCC lub GIST. TLS może spowodować: nudności, duszność, nieregularne bicie serca, zmętnienie moczu i zmęczenie związane z nieprawidłowymi wynikami badań laboratoryjnych (wysoka zawartość potasu, kwasu moczowego i poziom fosforu i niskie stężenie wapnia we krwi), które mogą prowadzić do zmian funkcji nerek i ostrej niewydolności nerek. Pacjenci z wysokim stopniem rozwoju nowotworu przed leczeniem charakteryzują się wysokim ryzykiem TLS, u nich zaleca się ścisłe monitorowanie ich stanu klinicznego (m.in. badania krwi) - przypadki nieprawidłowego gojenia ran, zalecane jest tymczasowe przerwanie leczenia dla pacjentów poddanych dużym zabiegom chirurgicznym

4.4. Ograniczenia oceny i wnioski analityków

Ograniczenia:

- Nie odnaleziono opublikowanych RCT III fazy, badań z grupą kontrolną, badań wtórnych, które dostarczyły wiarygodnych informacji w zakresie ocenianego problemu decyzyjnego;
- Wśród włączonych do AKL doniesień naukowych znalazły się jedynie 2 badania II fazy. Odnotowano brak badań wysokiej jakości, zwłaszcza poprawnie zaprojektowanych RCT, które porównywałyby ocenianą technologię z innymi opcjami terapeutycznymi. Pozostałe 2 doniesienia to badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej;
- Odnalezione badania charakteryzują się znaczną heterogenicznością, począwszy od metodyki, poprzez włączoną populację, charakter interwencji (dawkowanie, czas terapii). Założone punkty końcowe oceniano w różnych okresach obserwacji. Grupy badane były małowielkie, niejednorodne pod względem klinicznym. Ponadto w wielu przypadkach autorzy publikacji nie odnieśli się do kwestii istotności statystycznej uzyskanej odpowiedzi lub często uzyskane odpowiedzi były poniżej przyjętego progu istotności $p < 0,05$.

Wnioski:

- W związku z zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy, wnioskowanie na podstawie przeprowadzonego porównania analizy skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa stosowania SUN w ocenianym wskazaniu obarczone jest wysokim stopniem niepewności.

⁸ <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm224050.htm>

- Odnalezione wytyczne nie odnoszą się do SUN, jako opcji terapeutycznej w przypadku mięsaków. Jedynie wytyczne NCCN 2012 wymieniają sunitynib jako możliwą opcję terapeutyczną w leczeniu ASPS i *angiosarcoma* w IV stopniu zaawansowania.

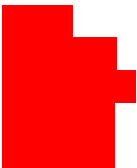
5. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania sunitynibu w leczeniu wnioskowanych rozpoznań.

6. Wpływ na budżet płatnika

W poniższej tabeli zebrano informacje na temat potencjalnej liczby pacjentów, którzy mogliby się kwalifikować do terapii sunitynibem.

Tabela 12. Szacunkowa liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: C41.4, C49.1, C49.2

źródło	Roczna liczba osób w Polsce z rozpoznaniem ICD-10: C41.4, C49.1, C49.2
NFZ	liczba zgód na leczenie sunitynibem: 7 w 2012 roku i 3 w pierwszym półroczu 2013 r.
	ok. 5-8 - wyliczenia oparte na szacunkach występowaniu ASPS w populacji chorych na mięsaki tkanek miękkich (900-1000 chorych rocznie, szacunki KRN). 4-5 chorych - liczba nowych przypadków rocznie ASPS kwalifikujących się potencjalnie się do leczenia sunitynibem.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sunityb, stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia⁹, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.

⁹ Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52), Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r. http://www2.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/obwieszczenie_llr_23122013.pdf


7. Opinia ekspertów klinicznych

Z prośbą o opinię w sprawie zasadności finansowania ocenianego świadczenia opieki zdrowotnej ze środków publicznych oraz dodatkowe dane, dotyczące aktualnej praktyki klinicznej w ocenianych wskazaniach, zwrócono się do ekspertów klinicznych, w tym konsultantów krajowych i wojewódzkich. Merytorycznej odpowiedzi udzielił 1 z 6 ekspertów poproszonych o opinię.

Zasadność finansowania

Jedyny ekspert, który odpowiedział na prośbę Agencji, wypowiada się pozytywnie na temat finansowania sunitynibu. Lek jest wysoce skuteczny jedynie w odniesieniu do grupy pacjentów z nieresekcyjnym i przerzutowym ASPS. Odnosząc się do populacji chorych na inne typy mięsaków brak jest odpowiednich wyników badań świadczących o skuteczności klinicznej sunitynibu. Dlatego sunitynib powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych mięsaków ASPS do czasu wystąpienia progresji.

Tabela 13. Opinie ekspertów: zestawienie stanowisk w sprawie zasadności finansowania świadczenia

Ekspert	Opinia
	„Sunitynib powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanych ASPS. Biorąc pod uwagę, że brak innych opcji terapeutycznych i fakt, że sunitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności (w ASPS) proponuję finansowanie tego leczenia w grupie chorych na nieresekcyjne i przerzutowe ASPS (poza możliwościami leczenia chirurgicznego i radioterapii; po konsultacji wielospecjalistycznej w minimalnym składzie: onkolog kliniczny, onkolog radioterapeuta, chirurg onkolog) – leczenie sunitynibem w dawce 37.5 mg/dz. przyjmowanym do progresji choroby”.

8. Kluczowe informacje i wnioski

1. Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 2 października 2013 r. znak: MZ-OZG-73-23901-1/JC/11 dotyczy przygotowania na podstawie art. 31e Ustawy o świadczeniach rekomendacji w sprawie zasadności usunięcia bądź zmiany poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego: w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4.

Przygotowano raport skrócony, zawierający analizę efektywności klinicznej opartą o przegląd systematyczny dowodów naukowych z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności, przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz przegląd opublikowanych analiz ekonomicznych. Uzupełnieniem raportu są opinie ekspertów klinicznych oraz dane z Narodowego Funduszu Zdrowia. Zakres raportu skróconego został zaakceptowany przez Ministra Zdrowia pismem MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 z dnia 6 listopada 2013 r.

2. Problem zdrowotny

Populację docelową w ocenianym problemie decyzyjnym stanowią pacjenci z rozpoznaniem wg kodów ICD10:

- 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;

nowotwór złośliwy o określonym umiejscowieniu (uznany lub podejrzany jako pierwotny).

Opierając się na analizie możliwych rozpoznań, zgodnych z przedmiotowymi kodami ICD w których SUN mógłby być stosowany, opinii eksperta oraz na wynikach przeglądu systematycznego ustalono, iż SUN może być stosowany w terapii mięsaków o różnym pochodzeniu.

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 nieznaną. Zwiększone ryzyko zachorowania występuje w przypadku zespołów uwarunkowanych genetycznie (np. nerwiakowłókniakowatość typu NF1 i NF2, zespół Li-Fraumeni, zespół Gardnera, zespół Wernera), chorób predysponujących (np. przewlekły obrzęk chłonny (zespół Stewarta-Trevesa), schorzeń przebiegających z immunosupresją, występowaniem czynników środowiskowych (np. przebyte napromienianie, ekspozycja na herbicydy, pestycydy, polichlorek winylu, dioksyny).

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). W części przypadków ich szczegółowa histogeneza nie jest znana. Klinicznie mięsaki kości można podzielić na mięsaki wrzecionowatokomórkowe (obejmujące mięsaki kościopochodne, większość chrzęstniakomięsaków i inne podtypy: włókniakomięsaki, nowotwory pleomorficzne) oraz drobnokomórkowe (rodzina mięsaków Ewinga oraz chondrosarcoma). Wśród wrzecionowatokomórkowych nowotworów kości najczęściej występuje mięsak kościopochodny (osteosarcoma; OSA), wywodzący się z bezpośrednio z tkanki kostnej¹ (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011), najczęściej umiejscowiony w okolicach przynasad kości długich. Lokalizacja mięsaków głównie

dotyczy dystalnej części kości udowej (ok. 50% - okolica stawu kolanowego), proksymalnej części kości piszczelowej lub kości ramiennej (w głowie kości strzałkowej). Mięśaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub kości płaskich, kręgosłupa i miednicy1 (Rutkowski & Mazurkiewicz 2011).

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. dekadzie życia (80%) oraz II – w 6-7. dekadzie życia (20%).

3. Opis ocenianego świadczenia i sposób jego finansowania

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).

Produkt leczniczy Sutent, zgodnie z jego Charakterystyką 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 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48);
- Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64);
- Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4).

4. Świadczenia alternatywne finansowane ze środków publicznych

Według odnalezionych rekomendacji praktyki klinicznej podstawową opcją terapeutyczną leczenia mięsaków jest resekcja guza z negatywnymi marginesami. U pacjentów z chorobą resztkowa 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.

5. Ocena 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 systematyczne wyszukiwanie doniesień naukowych z najwyższego dostępnego poziomu 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 wg kryteriów RECIST dla guzów litych oraz wyznaczono wartości OS, PFS, EFS.

W badaniu *Mahmood 2011* PR (8%) odnotowano jedynie w przypadku mięśniakomięsaka gładkokomórkowego (leiomyosarcoma). Stabilizacja choroby wystąpiła u 77% pacjentów, a najwyższy odsetek odpowiedzi odnotowano odnośnie subpopulacji z leiomyosarcoma – 92%. Trzy miesięczny PFS (mediana) dla populacji ogólnej wystąpił u 57 % pacjentów, natomiast po pół roku wystąpiła redukcja PFS do 26% chorych. Mediana OS w zależności od rodzaju nowotworu wahała się od 9,2 do 17 miesięcy.

Oдноśnie terapii sunitynibem ASPS, w badaniu Orbach 2013, 5 letnie OS i EFS osiągnęło odpowiednio 82% i 67% pacjentów z pierwotnymi zmianami umiejscowionymi na kończynach oraz 87% i 68% chorych z populacji ogólnej; 10 letnie przeżycie obserwowano u 78%, a EFS u 63% chorych.

Natomiast w badaniu Stacchiotti 2011 podano informacje odnośnie długości przeżycia wolnego od progresji. Medianę PFS wyniosła 17 miesięcy; 6-mcny PFS osiągnęło 88% chorych leczonych sunitynibem. Po 3 miesiącach terapii u 55% pacjentów wystąpiła odpowiedź oceniana, jako PR, u 33% jako SD, a u 10% zaobserwowano PD.

Do poważnych działań niepożądanych (stopień 3/4) występujących w badaniach należały zdarzeń 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 Nexavar, 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 przełyku (zapalenia przełyku).

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

6. Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono opublikowanych analiz ekonomicznych, które dotyczyłyby stosowania sunitynibu w mięsaków tkanek miękkich i kości.

7. Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że w 2012 r. sunitynibem leczono 7 pacjentów weniioskowanych kodach ICD10, a całkowita kwota terapii wyniosła 3329038,89 PLN, natomiast w roku 2013 r. (pierwsze półrocze) leczono 5 pacjentów, a całkowita kwota terapii wyniosła 1581555,78 PLN.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną deferazyroks, stosowanego w chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania tejże substancji w ramach aktualnego Obwieszczeniu Ministra Zdrowia.

8. Rekomendacje kliniczne i dotyczące finansowania 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, ASPS (siła rekomendacji 2B) w IV stopniu zaawansowania.

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

9. Status i warunki finansowania poza Polską

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

10. Uwagi dodatkowe

brak

9. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny:

Rutkowski 2011	Red: P. Rutkowski, T. Mazurkiewicz, Wsp.: J. Fijuth, U. Grzesiakowska, Z. I. Nowecki, J. Ryś, T. Świtaj, W. Woźniak (2011) Mięśaki kości.
Rutkowski 2013	Red: P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, Zesp.:P. Rutkowski, K. Krzemieniecki, M. Bębenek, J. Fijuth, U. Grzesiakowska, A. Jeziorski, K. Ptaszyński, J. Ryś, T. Świtaj (2013) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych: Mięśaki tkanek miękkich u dorosłych.

Rekomendacje kliniczne:

ESMO 2012	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Soft tissue and visceral sarcomas (2012) Annals of Oncology 23 (7) vii92-99.
ESMO 2012a	ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Bone sarcomas (2012) Annals of Oncology 23 (7) vii100-109.
Grimer 2010	R. Grimer, I. Judson, D. Peake, B. Seddon (2010) UK Guidelines for the management of Soft Tissue Sarcomas
NCCN 2012	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Soft Tissue Sarcoma, v. 3.2 2012

Badania pierwotne:

George 2009	<i>George S, Merriam P, Maki RG, Van den Abbeele AD, Yap JT, Akhurst T, Harmon DC, Bhuchar G, O'Mara MM, D'Adamo DR, Morgan J, Schwartz GK, Wagner AJ, Butrynski JE, Demetri GD, Keohan ML. Multicenter phase II trial of sunitinib in the treatment of nongastrointestinal stromal tumor sarcomas. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3154-60. doi: 10.1200/JCO.2008.20.9890. Epub 2009 May 18.</i>
Mahmood 2011	<i>Mahmood ST, Agresta S, Vigil CE, Zhao X, Han G, D'Amato G, Calitri CE, Dean M, Garrett C, Schell MJ, Antonia S, Chiappori A. Phase II study of sunitinib malate, a multitargeted tyrosine kinase inhibitor in patients with relapsed or refractory soft tissue sarcomas. Focus on three prevalent histologies: leiomyosarcoma, liposarcoma and malignant fibrous histiocytoma. Int J Cancer. 2011 Oct 15;129(8):1963-9</i>
Orbach 2013	<i>Orbach D, Brennan B, Casanova M, Bergeron C, Mosseri V, Francotte N, Van Noesel M, Rey A, Bisogno G, Pierron G, Ferrari A. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: A joint series from European cooperative groups. Pediatr Blood Cancer. 2013 Nov;60(11):1826-32.</i>
Stacchiotti 2011	<i>Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, Palassini E, Morosi C, Brich S, Conca E, Bozzi F, Cassinelli G, Gronchi A, Casali PG, Pilotti S. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Ann Oncol. 2011 Jul;22(7):1682-90. doi: 10.1093/annonc/mdq644. Epub 2011 Jan 17.</i>

Korespondencja

Lp.	Temat	nr rejestru	Data pisma
1	Zlecenie MZ w sprawie usunięcia świadczenia	MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13	2013-10-02
2	NFZ- prośba o dane	AOTM-DS-431-29(2)/AW/2013	2013-11-12
3	Prof. Krzakowski – prośba o opinię	AOTM-DS-431-29(3)/AW/2013	2013-11-12
4	Prof. Potemski – prośba o opinię	AOTM-DS-431-29(4)/AW/2013	2013-11-12
5		AOTM-DS-431-29(5)/AW/2013	2013-11-12
6		AOTM-DS-431-29(6)/AW/2013	2013-11-12

7	[REDACTED]	AOTM-DS-431-29(7)/AW/2013	2013-11-12
8	[REDACTED]	AOTM-DS-431-29(8)/AW/2013	2013-11-12
9	NFZ - dane	5798	2013-11-13
10	[REDACTED] - opinia		2013-11-18
11	Prof. Krzakowski – wskazanie innego eksperta	6005	2013-11-19
12	MZ – zgoda na raporty skrócone	MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13	2013-11-05

10. Załączniki

Załącznik 1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania i wykres Quorum