



Rekomendacja nr 80/2013

z dnia 1 lipca 2013 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) oraz Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) oraz Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją leku Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. oraz 25 mg, 28 szt., w ramach programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki”, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej.

Wyniki opublikowanych badań klinicznych wskazują, że sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie sunitynibu związane jest ze statystycznie znamionym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, zwiększeniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.

Przedmiot wniosku

Podmiot odpowiedzialny, we wniosku o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Sutent (sunitinibum), we wskazaniu leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4), wystąpił o stosowanie leku w ramach programu lekowego i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1079.0 Sunitynib. [REDACTED]



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.

Według amerykańskich wytycznych NCCN z 2012 r. szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 40 a 69 rokiem życia, a u znaczącej liczby pacjentów chorobę diagnozuje się przed 35 rokiem życia. Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (1973-2000 r.) zapadalność kształtuje się na poziomie 1,8 kobiet/milion/rok i 2,6 mężczyzn/milion/rok.

Opis wnioskowanego świadczenia

Sunitynib 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.

Sutent jest wskazany do stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (zgodnie ze złożonym Wnioskiem o objęcie refundacją, o ustalenie ceny, o wykreślenie z wykazów leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego).

Oprócz wskazania wnioskowanego Sutent jest zarejestrowany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (ang. GIST, *Gastrointestinal stromal tumour*) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję oraz raku nerki zaawansowanym i (lub) z przerzutami (ang. MRCC, *Metastatic renal cell carcinoma*) u dorosłych.

Cel wnioskowanego programu zatytułowanego leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynego trzustki (ICD 10: C25.4) nie został określony.

Kryteria włączenia do programu obejmują m.in.: dorosłych z potwierdzonym patomorfologicznie rozpoznaniem nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stopień G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 roku) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z udokumentowaną progresją choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określoną według kryteriów RECIST (*the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*), możliwością obiektywnej oceny wielkości zmian w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR iw sprawności w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*).

Alternatywna technologia medyczna

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 Itrem-90 i Lutetem-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 znakowaną 90Y-mikrosferami.

Według danych NFZ, w przedmiotowym wskazaniu w Polsce stosowane były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondansetron), ewerolimus, sunitinib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny).

W analizie wnioskodawcy, jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające) uzasadniając wybór brakiem zarejestrowanych wskazań, innymi drogami podania, brakiem bezpośrednich badań oraz informacji o refundacji pozostałych stosowanych leków.

Według AOTM zasadne jest rozważenie ewerolimus, jako potencjalnego komparatora finansowanego w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej.

Skuteczność kliniczna

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją *Raymond 2011* porównujące efektywność kliniczną SUN + BSC vs. PL+BSC. Badanie uzyskało 5 punktów w skali Jadad. W trakcie trwania badania zostało ono przerwane z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z oceną skuteczności sunitynibu w ocenie 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:

- wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,42 [0,26; 0,65], $p < 0,001$) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,40 [0,18; 0,86], $p = 0,02$, wyniki te potwierdzono w analizie *per protocol* oraz z wykorzystaniem modelu RPSFT zastosowanych w celu minimalizacji wpływu *crossover* na wyniki),
- zwiększenia wystąpienia: obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=18,52 [95%CI: [1,78; ∞], $p = 0,007$), w tym częściowej odpowiedzi na leczenie (OR=13,81 [95% CI: 1,20; ∞]) oraz w ocenie jakości życia – biegunki i bezsenności,
- zmniejszenia występowania: zgonu (OR=0,36 [0,13; 0,89]) i rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby (OR=0,23 [0,11; 0,47]),
- częstszego występowania działań niepożądanych, tj.: nadciśnienia (OR=7,03 [2,20; 29,24]), neutropenii (ogółem, 1-2 oraz 3-4 stopnia toksyczności) (OR=10,71 [3,00; 57,44]), biegunki (OR=2,25 [1,15; 4,41]), zmiany koloru włosów (OR=32,95 [5,01; 1371,21]), erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej (OR=11,88 [2,67; 107,60]), zapalenia błony śluzowej jamy ustnej (OR=11,08 [2,48; 100,74]), zaburzenia smaku (OR=8,82 [1,92; 81,35]), krwawienia z nosa (OR=8,82 [1,92; 81,35]), wysypki (ogółem oraz 1-2 stopnia toksyczności) (OR=4,30 [1,28; 18,51]) oraz trombocytopenii (ogółem, OR=3,96 [1,16; 17,16]).

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych 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).

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dla leku Sutent oraz odnalezionych przeglądów literatury i opisów przedstawionych przez wnioskodawcę, do najczęściej 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).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Celem analizy wnioskodawcy była oceny 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 dożywotnym horyzoncie czasowym (10 lat). Uwzględniono perspektywę płatnika (NFZ) oraz perspektywę wspólną. Efekty kliniczne zaczerpnięto z AKL. 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 oraz dawkowania ,
- koszty BSC zostały oszacowane jedynie odnośnie zużycia leczenia przeciwbólowego,
- mała liczba danych na temat użyteczności w badanej populacji.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.), dalej: ustawy o refundacji

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera randomizowane badania kliniczne, w rozumieniu ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, dowodzące wyższości przedmiotowego leku nad technologiami medycznymi, dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, czyli najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC).

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem przedstawionej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków NFZ w przypadku refundacji leku Sutent zawierającego sunitynib (opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) 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.

[Redacted]

Populację pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Ekspertki kliniczni w swoich opiniach nie odnieśli się do zapisów programu lekowego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono osiem rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania sunitynibu we wnioskowanej populacji, z czego pięć było pozytywnych (ENETS 2012, NCCN 2013, FFCD 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 rekomendacji PBAC została uzasadniona wysoką i niepewną wartością ICER.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 17.04.2013 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PLA-460-15020-530/ISU/13), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leku Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) EAN 5909990079377, Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.) EAN 5909990079384, na podstawie art. 35 ust. 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu stanowiska 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)” oraz 124/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Sutent (sunitynib) EAN 5909990079384 w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Piśmiennictwo

1. 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)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2013 z dnia 1 lipca 2013 r. w sprawie oceny leku Sutent (sunitynib) EAN 5909990079384 w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”
3. Analiza weryfikacyjna Nr: 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).
4. Charakterystyka Produktu Leczniczego.