



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.

w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Rada uważa jednocześnie za zasadne nieusuwanie podawania sunitynibu z „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia,

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

Uzasadnienie

Ze względu na brak wiarygodnych danych potwierdzających skuteczność kliniczną we wnioskowanych wskazaniach, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych albo nie wymieniają wnioskowanej technologii albo rekomendują jej stosowanie w badaniach klinicznych. Jednakże, biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, wcześniejszą opinię Rady z dnia 18 listopada 2013r., liczebność populacji docelowej oraz opisane czasy przeżycia całkowitego w wybranych przypadkach, a przede wszystkim brak technologii alternatywnych, zasadne jest pozostawienie tej opcji terapeutycznej w ramach chemioterapii niestandardowej.

Przedmiot wniosku

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 świadczenia gwarantowanego obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4 w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.



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 chrząstniakomięsaków 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). Mięsaki Ewinga dotyczą najczęściej trzonu kości długich lub kości płaskich, kręgosłupa i miednicy.

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%).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

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).

Alternatywne technologie medyczne

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 najlepsze leczenie wspomagające.

Skuteczność kliniczna, praktyczna i bezpieczeństwo stosowania

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 małolicznej 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.

Odnosnie 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-mczny 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 (zapalenie przełyku).

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

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Z danych otrzymanych od NFZ wynika, że w 2012 r. sunitynibem leczono 7 pacjentów we wnioskowanych kodach ICD10, a całkowita kwota terapii wyniosła 3 329 038,89 PLN, natomiast w roku 2013 r. (pierwsze półrocze) leczono 5 pacjentów, a całkowita kwota terapii wyniosła 1 581 555,78 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.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

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.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

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

.....
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Michał Myśliwiec

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn .zm.), z uwzględnieniem raportu 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, AOTM- DS-431-29-2013, styczeń 2014 r.

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

1. Nie dotyczy.