



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Sunitynib
we wskazaniu:

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

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

Opracowanie nr: OT.4221.22.2022
(Aneks do opracowania nr: OT.4321.28.2019)

Data ukończenia: 10.05.2022 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 (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy)

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2020 r., poz. 1913 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

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. z 2020 r., poz. 2176 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	4
2. Rekomendacje kliniczne	5
3. Wskazanie dowodów naukowych	6
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych.....	6
3.1.2. Opis badań włączonych do analizy.....	6
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu	6
3.2. Podsumowanie	6
4. Źródła.....	8
5. Załączniki.....	9
5.1. Wykaz leków zawierających sunitynib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania.....	9
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	9

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do opracowań nr OT.4321.28.2019 oraz OT.434.8.2016. Na podstawie ww. opracowań wydano pozytywne Opinie Rady Przejrzystości nr 180/2019 i nr 206/2016 (nr w BIP 157/2016) w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnej sunitynib we wskazaniu innym niż ujęte w charakterystyce produktu leczniczego, tj. leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej.

Szczegółowy wykaz leków zawierających ocenianą substancję finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania znajduje się w załączniku 5.1 do niniejszego aneksu.

Niniejsze opracowanie stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

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

2. Rekomendacje kliniczne

W dniach 28.04.2022 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w opracowaniu AOTMiT z 2019 roku.

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych od 2019 roku przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK)*, https://ptok.pl/strona_glowna
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, <https://www.esmo.org/>

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie przy użyciu wyszukiwarki internetowej z zastosowaniem słów kluczowych:

- wyszukiwanie w języku polskim:
 - mięsaki tkanek miękkich, mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich,
 - zalecenia, rekomendacje, stanowisko, wytyczne, konsensus, leczenie,
- wyszukiwanie w języku angielskim:
 - soft tissue sarcoma, (alveolar) soft part sarcoma,
 - guidelines, recommendations, treatment, management, consensus, statement.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Opis zaleceń klinicznych
ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021 (Europa)	<p><u>Wytyczne dotyczące praktyki klinicznej w diagnostyce, leczeniu i obserwacji w mięsakach tkanek miękkich i narządów trzewnych:</u></p> <p>W wytycznych wymieniono substancje, dla których wykazano wstępną lub częściową aktywność w wybranych typach mięsaków, jednak nie weszły one do standardowej praktyki i refundacji w całej Europie (m.in. sunitynib w każdym stadium samotnego guza włóknistego (ang. <i>solitary fibrous tumour</i>, SFT)). Zastosowanie tych substancji (w przypadku ich dostępności) należy rozważyć w ramach indywidualnej decyzji dot. pacjenta.</p> <p><i>Nie podano poziomu i siły rekomendacji.</i></p>

Skróty: ESMO – European Society for Medical Oncology; EURACAN – European Reference Network for Rare Adult Solid Cancers; GENTURIS – European Reference Network for Genetic Tumour Risk Syndromes; SFT – samotny guz włóknisty (ang. *solitary fibrous tumour*)

W wyniku wyszukiwania wytycznych klinicznych dotyczących leczenia mięsaków tkanek miękkich odnaleziono wytyczne europejskie ESMO-EURACAN-GENTURIS z 2021 r., w których wskazano na możliwość stosowania sunitynibu w ramach indywidualnej decyzji dot. pacjenta. Nie podano poziomu dowodów ani siły rekomendacji, jednak zapis o wstępnych wynikach dot. stosowania sunitynibu w SFT oparto na retrospektywnym opisie serii przypadków. W raporcie nr OT.4321.28.2019 odnoszono się do wytycznych PTOK 2017 (nie odnaleziono aktualizacji) oraz ESMO-EURACAN 2018, w których wskazywano na możliwość stosowania sunitynibu w leczeniu mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Analitycy Agencji przeprowadzili aktualizację przeglądu systematycznego przeprowadzonego w 2019 roku w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających sunitynib w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty (ang. *alveolar soft part sarcoma*) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Wyszukiwanie przeprowadzono 8.04.2022 r. w bazach medycznych MEDLINE (via Pubmed), EMBASE oraz Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 18.05.2019 r., tj. do aneksu włączano badania opublikowane po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w opracowaniu OT.4321.28.2019.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: dorośli pacjenci z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich.

Interwencja: sunitynib.

Komparator: bez ograniczeń.

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

Typ badań: przeglądy systematyczne, metaanalizy, badania eksperymentalne, badania obserwacyjne, badania retrospektywne.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu.

Przeprowadzoną strategię wyszukiwania przedstawiono w załączniku nr 5.2 do niniejszego opracowania.

3.1.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu nie odnaleziono badań spełniających kryteria włączenia do analizy.

3.2. Podsumowanie

W raporcie nr OT.4231.28.2019 wskazano: *do analizy skuteczności włączono (...) 1 badanie retrospektywne obejmujące populację osób dorosłych – Jagodzińska-Mucha 2017 oraz dodatkowo badanie retrospektywne Li 2016, które obejmowało zarówno populację dorosłych, jak i dzieci. Do obu badań włączono pacjentów z nieresekcyjnymi mięsakami pęcherzykowatymi tkanek miękkich. U większości pacjentów włączonych do badań występowały przerzuty odległe. Do analizy klinicznej przeprowadzonej w ramach raportu BOR.434.8.2016 włączono natomiast 4 badania obserwacyjne i 3 opisy przypadków. Wnioskowanie na podstawie publikacji włączonych do analizy było wówczas utrudnione. Uwzględnione w opracowaniu badania obserwacyjne oparte były bowiem na wynikach uzyskanych w małych populacjach pacjentów (≤9 chorych). W badaniu obserwacyjnym Eberst 2014 sunitynib był stosowany u 3 pacjentów, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. Inne badanie obserwacyjne Orbach 2013 obejmowało populację dzieci i młodych dorosłych do 21 r.ż. Sunitynib był w nim stosowany u 5 pacjentów. Czterech spośród 5 pacjentów miało chorobę uogólnioną i stosowało sunitynib w trybie compassionate use – u 2 uzyskano odpowiedź częściową, a u pozostałych 2 stabilizację choroby. Dodatkowo w badaniach Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 wyniki były niespójnie raportowane. Niemniej wyniki nowszej publikacji Stacchiotti 2011 r. wskazały, iż spośród 9 chorych 5 uzyskała częściową odpowiedź, u 3 stwierdzono stabilizację, natomiast progresja wystąpiła u 1 chorego. Wyniki opisów przypadków nie umożliwiały wyciągnięcia jednoznacznych wniosków.*

Rokowanie w tej jednostce chorobowej w stadium uogólnienia jest złe (mediana przeżycia wynosi: ok. 12–15 miesięcy) (PTOK 2017). W retrospektywnym badaniu Jagodzińska-Mucha 2017 włączonym do niniejszej analizy, w którym oceniano efekt leczenia sunitynibem pacjentów z chorobą uogólnioną mediana przeżycia całkowitego

wyniosła 56 mies., natomiast 5-letni OS 49%. Mediana PFS wyniosła 19 mies. Korzyść kliniczną z leczenia zaobserwowano u 93% pacjentów. U sześciu pacjentów (40%) wystąpiła odpowiedź częściowa, u 8 pacjentów (53%) doszło do stabilizacji choroby, natomiast u jednego (7%) doszło do progresji choroby. Do dnia przygotowania publikacji 6 pacjentów zmarło.

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

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

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

4. Źródła

Rekomendacje kliniczne

ESMO-EURACAN-GENTURIS 2021 Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. Ann Oncol. 2021 Nov;32(11):1348-1365. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.006. Epub 2021 Jul 22. PMID: 34303806.

Pozostałe publikacje

Raport nr OT.4321.28.2019 Sunitynibum we wskazaniach: leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowaty (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających sunitynib finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 2. Produkty lecznicze refundowane w ocenianym wskazaniu zgodnie z obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2022 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
1079.0, Sunitynib							
Klertis, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05995327181592	1627,56	1708,94	1644,30	bezpłatny	0
Klertis, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05995327181608	3255,12	3417,88	3288,60	bezpłatny	0
Sunitinib Accord, kaps. twarde, 12,5 mg	30 szt. (butelka)	05055565775707	1745,55	1832,83	1761,75	bezpłatny	0
Sunitinib Accord, kaps. twarde, 25 mg	30 szt. (butelka)	05055565775714	3491,10	3665,66	3523,50	bezpłatny	0
Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 12,5 mg	30 kaps.	03838989736668	1741,50	1828,58	1761,75	bezpłatny	0
Sunitinib Krka, kapsułki twarde, 25 mg	30 kaps.	03838989736675	3483,00	3657,15	3523,50	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909991469580	1629,50	1710,98	1644,30	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909991469597	3258,36	3421,28	3288,60	bezpłatny	0
Sunitinib Pharmascience, kaps. twarde, 37,5 mg	28 szt.	05909991469603	4887,54	5131,92	4932,90	bezpłatny	0
Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 12,5 mg	28 kaps.	05907626709261	1629,18	1710,64	1644,30	bezpłatny	0
Sunitinib Sandoz, kapsułki twarde, 25 mg	28 kaps.	05907626709278	3258,36	3421,28	3288,60	bezpłatny	0
Sunitinib Teva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991366520	1629,18	1710,64	1644,30	bezpłatny	0
Sunitinib Teva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991366575	3258,36	3421,28	3288,60	bezpłatny	0
Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991455262	1629,18	1710,64	1644,30	bezpłatny	0
Sunitinib Zentiva, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991455200	3258,36	3421,28	3288,60	bezpłatny	0
Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt. (blister)	05909991419301	1566,00	1644,30	1644,30	bezpłatny	0
Sunitynib Mylan, kaps. twarde, 25 mg	28 szt. (blister)	05909991419349	3132,00	3288,60	3288,60	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 szt.	05909990079377	4547,23	4774,59	1644,30	bezpłatny	0
Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 szt.	05909990079384	9094,46	9549,18	3288,60	bezpłatny	0

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

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(((((alveolar[MeSH Terms]) OR Alveola*[Title/Abstract])) AND ((sarcom*[Title/Abstract]) OR Sarcoma[MeSH Terms]))) OR alveolar soft part sarcoma) OR alveolar soft part sarcoma[MeSH Terms]) AND (((SU11248[Title/Abstract]) OR SU011248[Title/Abstract]) OR SU-11248[Title/Abstract]) OR SU-011248[Title/Abstract]) OR sunitini*[Title/Abstract]) OR sunitinib[MeSH Terms] Filters: from 2019 - 2022	3

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	exp alveolar soft part sarcoma/	1 808
#2	alveolar soft part sarcoma.ab,kw,ti.	2 210

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#3	"alveola* ".ab,kw,ti.	263 413
#4	exp sarcoma/	350 723
#5	"sarcom* ".ab,kw,ti.	289 301
#6	4 or 5	489 192
#7	3 and 6	7 914
#8	1 or 2 or 7	8 328
#9	exp sunitinib/	29 075
#10	"sunitini* ".ab,kw,ti.	22 298
#11	SU-011248.ab,kw,ti.	7
#12	SU-11248.ab,kw,ti.	57
#13	SU011248.ab,kw,ti.	34
#14	SU11248.ab,kw,ti.	358
#15	sutent.ab,kw,ti.	521
#16	9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15	36 683
#17	8 and 16	185
#18	17 and 2019:2023.(sa_year).	31

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (data ostatniego wyszukiwania: 08.04.2022 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Sarcoma, Alveolar Soft Part] explode all trees	9
#2	("alveolar soft part sarcoma"):ti,ab,kw	43
#3	(alveola*):ti,ab,kw AND (sarcom*):ti,ab,kw	73
#4	#1 or #2 or #3	73
#5	MeSH descriptor: [Sunitinib] explode all trees	344
#6	(sunitini*):ti,ab,kw OR (su11248):ti,ab,kw OR (su 11248):ti,ab,kw OR (su011248):ti,ab,kw OR (su-11248):ti,ab,kw	1 286
#7	(su-011248):ti,ab,kw OR (sutent):ti,ab,kw	113
#8	#6 or #7	1 289
#9	#4 and #8	2
#10	#4 and #8 with Publication Year from 2019 to present	0