



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60 38



Instytut
Arcana



***Executive summary: Raport HTA dla
sunitynibu (Sutent®) w leczeniu
nieoperacyjnych, wysoko
zróżnicowanych nowotworów
neuroendokrynnych trzustki
(w stadium miejscowo
zaawansowanym lub z przerzutami)
u dorosłych z progresją choroby***



Kraków 2012



© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Executive summary wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. INDEKS SKRÓTÓW.....	5
2. WPROWADZENIE	7
3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY	10
3.1. Cel analizy	10
3.2. Metodyka.....	10
3.3. Wyniki i wnioski z analizy głównej	12
3.4. Wyniki i wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa.....	15
4. ANALIZA EKONOMICZNA ORAZ ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI .	17
4.1. Cel analizy	17
4.2. Metodyka.....	17
4.2.1. CUA oraz CEA	17
4.2.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)	20
4.3. Wyniki analizy	21
4.3.1. Wyniki CUA bez uwzględnienia RSS	21
4.3.2. Wyniki CUA z uwzględnieniem RSS.....	23
4.3.3. Wyniki dodatkowej CEA	25
4.3.4. Wyniki BIA.....	26
4.4. Wnioski końcowe.....	29
5. ANALIZA RACJONALIZACYJNA NA POTRZEBY WNIOSKU REFUNDACYJNEGO DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SUTENT®	31
6. ZAŁĄCZNIKI	32
6.1. Schemat PICOS	32
6.2. Diagram wyszukiwania publikacji.....	33
6.3. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy	34
7. PIŚMIENNICTWO.....	39

1. INDEKS SKRÓTÓW

AES	działania niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
BSC	najlepsza leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CR	całkowita odpowiedź na leczenie (ang. <i>complete response</i>)
CRD	<i>Center for Reviews and Dissemination</i>
DOR	czas trwania odpowiedzi (ang. <i>duration of response</i>)
EBM	medycyna oparta na dowodach naukowych (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	skala sprawności ECOG (ang. <i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>)
EORTC QLQ-C30	kwestionariusz oceniający jakość życia (ang. <i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>)
HR	hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	<i>Health Technology Assessment</i>
ITT	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention-to-treat</i>)
JADAD	skala oceny wiarygodności badań klinicznych
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left-ventricular ejection fraction</i>)
m-c	miesiąc
MD	różnica średniej zmiany (ang. <i>mean difference</i>)
N	liczba pacjentów w grupie
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NCI-CTCAE	<i>National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
NET	guzy neuroendokrynnne (ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	całkowity wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ang. <i>overall response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	poziom istotności

PD	progresja choroby (ang. <i>progressive disease</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS (T)	populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji
pkt.	punkty
PL	placebo
pNET	nowotwory neuroendokrynnie trzustki (ang. <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i>)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. <i>partial response</i>)
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
pts	pacjenci
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>
RPSFT	<i>The rank-preserving structural failure time model</i>
RR	ryzyko względne (ang. <i>relative risk</i>)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SAEs	poważne działania niepożądane (ang. <i>severe adverse events</i>)
SD	stabilizacja choroby (ang. <i>stable disease</i>)
SUN	sunitynib (ang. <i>sunitinib</i>)
vs	versus
ww.	wyżej wymienione

2. WPROWADZENIE

Nowotwory neuroendokrynnie trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*, pNET), są rzadkimi nowotworami rozwijającymi się z wysoko wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego (typu APUD) tworzących w trzustce wyspy Langerhansa. Stanowią one zaledwie 4% wszystkich NET, z czego ponad połowa to guzy nieczynne hormonalnie. pNET należą do grupy guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET). W układzie pokarmowym lokalizuje się aż 70% wszystkich NET. Częstość ich występowania (podobnie jak w danych powyżej) szacowana jest również na poziomie 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe [1]. W danych opublikowanych w latach 2008-2010 stwierdza się, iż pNET są rzadko występującymi nowotworami tego narządu i stanowią około 2% - 10%. Zapadalność na pNET w powyższych opracowaniach szacuje się na poziomie 4 - 12/1 mln populacji/rok [2, 3]. Szczyt zapadalności na pNET przypada na piątą dekadę życia, z niewielką przewagą u kobiet [3]. Warto zauważyć, iż większość zdiagnozowanych chorych z pNET (ok. 65%) to pacjenci z nieoperacyjną lub przerzutową chorobą [4].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, do których należy omawiana jednostka chorobowa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Sunitynib jest inhibitorem receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR- α i PDGFR- β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), receptorów czynników komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). Analizowany lek wpływa, więc na wzrost nowotworów, patologiczną angiogenezę i rozsiew choroby nowotworowej z przerzutami.

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

Docelowa populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego dla sunitynibu: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” [16] oraz populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny. Kryteria kwalifikacji pacjentów do ww. programu lekowego obejmują m.in.:

- wiek większy lub równy 18 lat;
- potwierdzone cytologicznie lub histologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;

- udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (*the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Natomiast zgodnie z ChPL [17] preparat Sutent® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby.

A zatem populacja wnioskowana (docelowa) i rejestracyjna różnią się w zastosowanych sformułowaniach. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż z klinicznego punktu widzenia ww. populacje są ze sobą zbieżne. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia sunitynibem należą do grupy pacjentów nieoperacyjnych. Niemożność przeprowadzenia operacji jest podyktowana dwoma czynnikami: zbyt dużymi rozmiarami guza lub obecnością przerzutów rozsianych w ciele pacjenta (opinia eksperta medycznego przeprowadzona na drodze konsultacji bezpośrednich). Bazując na wytycznych AOTM [5], wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy.

Pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie „rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania” w odniesieniu do podania „sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Ostateczny termin realizacji zlecenia Minister Zdrowia (MZ) określił na koniec września 2012. (pismo Pana Jakuba Szulca, - Sekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 5 marca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12). Wydanie rekomendacji przez Prezesa AOTM jest niezbędne do realizacji złożonej do Ministerstwa Zdrowia dyspozycji art. 9 ust. 3 ustawy o refundacji w zakresie dotyczącym programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

W dniu 28 maja 2012 r. została wydana pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM dla preparatu Sutent® w przedmiotowym wskazaniu. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania (...). Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.” [19].

Na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 należy wnioskować, iż sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów

neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach chemioterapii niestandardowej [20].

Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do sunitynibu (preparatu Sutent®) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby umożliwi najciężej chorym pacjentom możliwość kontynuacji leczenia a tym samym dostęp do aktywnej, bezpiecznej oraz skutecznej formy terapii, która przede wszystkim wpłynie na wydłużenie ich życia, a także życia bez progresji choroby. Należy podkreślić, iż zwiększenie dostępności do tak skutecznego leku, jakim jest Sutent® znacząco poprawi wskaźniki efektywności leczenia w Polsce, co w ostatnim czasie jest deklarowanym celem Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych.

Terapia z udziałem wielokierunkowego inhibitora kinazy tyrozynowej – sunitynibu - w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby otrzymała pozytywną rekomendację zarówno w Polsce (z dn. 28 maja 2012 r.), jak również w: Szkocji, Francji, Holandii, Walii oraz Kanadzie. Jedynie w Australii wydano rekomendację negatywną z powodu uzyskania wysokiego i niepewnego ICER.

A zatem preparat Sutent® w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest obecnie refundowany w: Wielkiej Brytanii, Holandii [22, 23], Finlandii [24, 25], Szwajcarii [26, 27], Francji [21] oraz Hiszpanii [28]. Ponadto, Sutent® jest refundowany ze środków publicznych (brak informacji o finansowaniu w przedmiotowym wskazaniu) w: Belgii (100%), Czechach (70%-72%) oraz Słowacji [29].

Akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych w Polsce stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych. Zdaniem specjalistów każdy pacjent powinien mieć taki sam dostęp do najskuteczniejszych terapii nowotworowych, a jednocześnie powinien być traktowany indywidualnie ze względu na specyficzny przebieg choroby.

Należy podkreślić, iż zwiększenie dostępności do tak skutecznego leku, jakim jest Sutent® znacząco poprawi wskaźniki efektywności leczenia w Polsce, co w ostatnim czasie jest deklarowanym celem Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych. Istotnym jest również fakt, iż akceptacja finansowania ocenianej technologii medycznej ze środków publicznych stanowić będzie faktyczną realizację przyjętych celów i priorytetów zdrowotnych.

3. ANALIZA PORÓWNAWCZA EFEKTYWNOŚCI KLINICZNEJ SUN+BSC Z PL+BSC W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNNYCH TRZUSTKI (W STADIUM MIEJSCOWO ZAAWANSOWANYM LUB Z PRZERZUTAMI) U DOROSŁYCH, U KTÓRYCH DOSZŁO DO PROGRESJI CHOROBY

3.1. Cel analizy

Celem analizy była ocena efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo również podawanym z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

3.2. Metodyka

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych preparatów przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego w oparciu o wytyczne Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) oraz wytyczne Agencji Oceny Technologii Medycznych [5].

W celu odszukania adekwatnych badań do analizowanego problemu decyzyjnego oraz preparatu medycznego przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie w bazach: *Medline*, *Embase*, *Cochrane*, *CRD*, oraz w rejestrach badań klinicznych poprzez użycie słów kluczowych: „*Sutent*”, „*sunitinib*”, „*sunitinib malate*” oraz ich synonimów.

Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono pomiędzy 15-03-2011 r. a 25-03-2011 r. Wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 02-03-2012 r. a 05-03-2012 r. Natomiast w ramach obecnej, II aktualizacji raportu kolejnego wyszukiwania dokonano pomiędzy 05-11-2012 r. a 06-11-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy dotyczący wyników wyszukiwania: od 01-03-2012 r. – do dnia wyszukiwania („*present*”). W przypadku bazy *Cochrane* limit czasowy wyszukiwania obejmował rok 2012. Istotnym jest fakt, iż w przeprowadzonych wyszukiwaniach uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”). Prezentacja wyników została przedstawiona na diagramie opisującym wynik wyszukiwania publikacji, zgodnie z wytycznymi QUOROM (Diagram 6.2).

Nie zastosowano ograniczeń dotyczących jednostki chorobowej, interwencji alternatywnej oraz poszukiwanych punktów końcowych z uwagi na możliwość obniżenia czułości zastosowanego wyszukiwania. Nie zastosowano również ograniczeń, co do rodzaju badań oraz ograniczeń językowych.

Włączanie badań przeprowadzono w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS (załącznik 6.1) na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego:

- **populacja:** pacjenci powyżej 18 r.ż. z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby;
- **interwencja:** sunitynib stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły;
- **komparator¹:** najlepsze leczenie wspomagające w skład, którego wchodzi: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja;
- **punkty końcowe:** przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*), czas całkowitego przeżycia (*overall survival*), odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa), czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*) stabilizacja choroby, progresja choroby, jakość życia, zgony, bezpieczeństwo;
- **rodzaj badań:** badania *head-to-head* typu RCT.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (do dn. 06-11-2012 r.) odnaleziono łącznie 13 482 publikacji (Diagram 6.2), z których wyodrębniono 1 badanie RCT: *Raymond 2011* spełniające kryteria włączenia do analizy głównej. Dodatkowo, odnaleziono doniesienia konferencyjne (abstrakt oraz poster) będące aktualizacją wyników (*updated data*) do włączonego badania *Raymond 2011*.

Wiarygodność badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy określona została za pomocą skali Jadad. Analiza i prezentacja wyników badań klinicznych dokonana została zgodnie z zasadami EBM (*evidence based medicine*). Obliczeń dokonano przy użyciu pakietu statystycznego StatsDirect® 2.6.8.

W celu zidentyfikowania działań niepożądanych, które mogą występować w praktyce klinicznej, a które nie zostały zidentyfikowane w ściśle wyselekcjonowanej populacji eksperymentów RCT (w tym zdarzeń rzadkich i niebezpiecznych dla pacjenta) dodatkową analizę bezpieczeństwa uzupełniono o badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, postmarketingowe, serie przypadków oraz przeglądy systematyczne dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.

¹ Rozpatrywane na etapie APD technologie alternatywne dla ocenianej interwencji są również: ewerollimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: dokсорubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna. Jednak biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania, brak informacji o refundacji w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimusu, analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177) zdecydowano, że jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Dodatkowo w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi.

3.3. Wyniki i wnioski z analizy głównej

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono jedno, pierwotne, wieloośrodkowe badanie kliniczne (Raymond 2011) [4, 6, 7, 8, 9, 10] z randomizacją (podtyp II A) oraz podwójnym zaślepieniem spełniające kryteria włączenia do analizy. W eksperymencie bezpośrednio porównywano efektywność kliniczną sunitynibu (SUN) + BSC z placebo (PL) + BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Charakterystyka badania Raymond 2011 została przedstawiona w załączniku (załącznik 6.3).

Poniżej zebrano wyniki oraz wnioski płynące z włączonego do analizy głównej badania:

- Procesowi randomizacji poddano 171 pacjentów, z czego 86 pts przypisano do grupy SUN przyjmowanego doustnie w sposób ciągły w dawce 37,5 mg/dobę wraz z BSC, natomiast 85 pts do grupy przyjmującej PL+BSC.
- Zgodnie z zaleceniem niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków eksperyment został przerwany (za datę odcięcia przyjęto dzień 15 kwietnia 2009) z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych zaobserwowanych w grupie kontrolnej, jak również z uwagi na wysoką skuteczność sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego (przeżycia wolnego od progresji choroby, PFS).
- Zastosowane leczenie trwało do wystąpienia progresji choroby, poważnego działania niepożądanego lub zgonu, zaś w momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowywano, a chorym otrzymującym PL+BSC zaproponowano możliwość zmiany leczenia na SUN+BSC.
- Wykazano znamienne większą skuteczność sunitynibu nad grupą kontrolną w ocenie PFS. Obliczone ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę w grupie sunitynibu (SUN+BSC) zmniejszyło się o 58% w porównaniu do tego ryzyka w grupie PL+BSC. W opinii eksperta medycznego otrzymany wynik jest również wynikiem istotnym klinicznie.
- Mediana PFS była ponad dwukrotnie dłuższa w grupie SUN+BSC (11,4 miesięcy) w porównaniu do PL+BSC (5,5 miesięcy), a więc zastosowanie terapii sunitynibem u pacjentów prowadzi do istotnego opóźnienia wystąpienia progresji choroby lub zgonu bez względu na przyczynę.
- Obliczona przez autorów analiza czasu całkowitego przeżycia (OS) dla populacji *intention-to-treat* (ITT), czyli wszystkich pacjentów poddanych procesowi randomizacji, wykazała różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu: HR (95 %CI) = 0,41 (0,19; 0,89). Wynik dla analizy ITT charakteryzuje się wysoką wiarygodnością wewnętrzną, ze względu na równomierny rozkład czynników zakłócających uzyskany dzięki procesowi randomizacji
- Dla analizy *per protocol* (PP), czyli populacji, w której nie uwzględniono pacjentów z grupy placebo, zmieniających leczenie na sunitynib z powodu progresji choroby, uzyskany hazard względny wyniósł 0,14 (95% CI: 0,06; 0,35). A zatem, ryzyko zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się aż o 86% w porównaniu do grupy kontrolnej. Otrzymany wynik wykazuje znamienność statystyczną oraz kliniczną na korzyść ocenianej interwencji. Analizując wyniki

dla populacji PP należy zwrócić uwagę na możliwość nierównomiernego rozłożenia czynników zakłócających, a zatem obniżenie wiarygodności wewnętrznej (*selection bias*). Populacje te są jednak najbardziej zbliżone do populacji docelowej, a zatem wyniki uzyskane dla populacji PP charakteryzują się wysoką wiarygodnością zewnętrzną.

- Wyniki dla OS uzyskane w oparciu o model RPSFT, uwzględniający korektę na *crossover*, są zbliżone do wyników otrzymanych dla populacji PP: HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68). Oszacowanie to minimalizuje niedoszacowanie wyników dla SUN+BSC wynikające z efektu *crossover* i nie jest obciążone już błędem selekcji, a jedynym ograniczeniem jest relatywnie mała próba.
- Jedynie wśród pacjentów leczonych sunitynibem wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie (CR lub PR) określona według kryteriów RECIST. Znamienności statystyczne na korzyść ocenianej interwencji wykazano w szansie wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, jak również w szansie wystąpienia częściowej odpowiedzi na leczenie. Należy podkreślić, iż średnio już po trzech miesiącach terapii sunitynibem u pacjentów wystąpiła pierwsza odpowiedź na leczenie. Natomiast mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR) odnotowana w grupie ocenianej interwencji wyniosła ponad 8 miesięcy.
- Wynik dla progresji choroby, określony przy pomocy parametru ryzyka względnego, wykazał znaczące różnice pomiędzy analizowanymi grupami na korzyść terapii sunitynibem. Obliczone prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby w grupie SUN+BSC stanowi 52% tego prawdopodobieństwa w grupie PL+BSC.
- Nie zaobserwowano istotnego pogorszenia jakości życia pacjentów zarówno z grupy SUN+BSC, jak i z grupy PL+BSC w ocenie jakości życia wg kwestionariusza EORTC QLQ-C30. Jedynie wyniki dla objawów związanych z wystąpieniem biegunki oraz bezsenności wykazały znamienność statystyczną na korzyść grupy kontrolnej oraz dodatkowo istotność kliniczną wykazano dla pierwszego z ww. objawów. Nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami terapeutycznymi w: ogólnej ocenie stanu zdrowia (global QoL), pięciu domenach skali funkcjonalnej (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz w przypadku takich objawów jak: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszności, utrata apetytu, zaparcia oraz trudności finansowe.
- Na podstawie przeprowadzonej analizy statystycznej wykazano znamienne statystycznie wyniki na korzyść sunitynibu w ocenie: zgonów ogółem, rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby oraz poważnych działań niepożądanych ogółem. Stwierdza się zatem, iż sunitynib podawany łącznie z BSC jest terapią bezpieczną oraz bardzo dobrze tolerowaną.
- W przypadku poszczególnych poważnych działań niepożądanych nie wykazano istotności statystycznych uzyskanych wyników.
- Wśród pacjentów leczonych sunitynibem obserwowano wyższą niż w grupie kontrolnej częstość występowania nadciśnienia (bez względu na oceniany stopień toksyczności). Znamienności statystyczne na korzyść grupy kontrolnej wykazano również w przypadku pozostałych działań niepożądanych tj.: biegunka, zmiana koloru włosów, neutropenia, nadciśnienie, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, wysypka, które w większości przypadków były niskiego stopnia toksyczności 1. lub 2. wg NCI-CTCAE. Znamienności statystyczne

analizowanych działań niepożądanych występujących w 3. lub 4. stopniu toksyczności wg NCI-CTCAE wykazano jedynie dla neutropenii oraz nadciśnienia. W przypadku pozostałych działań niepożądanych obliczone ilorazy szans były nieistotne statystycznie.

- W chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta i opóźnienie postępu choroby.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono również *updated data* (faza *open-label*) do włączonego badania *Raymond 2011* [4, 11, 12, 13], w którym przedstawiono zaktualizowane dane dla czasu całkowitego przeżycia (OS) na datę odcięcia czerwiec 2010 r. (poster konferencyjny *Valle 2011*). Autorzy w szerokim zakresie analizowali sytuację przechodzenia (*crossover*) pacjentów z grupy placebo do grupy sunitynibu, gdyż możliwość *crossover* prowadzi do niedoszacowania otrzymanego wyniku, określającego skuteczność terapii sunitynibem. Wyniki i wnioski zebrano poniżej:

- Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pts), 38 pts (45%) przeszło na leczenie sunitynibem z powodu progresji choroby oraz 21 pts (25%) z powodu zamknięcia badania.
- Na czerwiec 2010 r. odnotowano łącznie 73 (43%) zgony: 34 zgony w grupie SUN+BSC oraz 39 zgonów w grupie PL+BSC, w której łącznie 59 pts (69%) przeszło na sunitynib.
- Mediana okresu *follow-up* wyniosła 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1). Mediana OS w grupie SUN+BSC wyniosła 30,5 miesięcy (95% CI: 20,6; NR), natomiast w grupie kontrolnej równa była 24,4 miesięcy (95% CI: 16,3; NR).
- Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168) i nie wykazuje istotności statystycznej głównie z powodu *crossover* (zmiany leczenia pacjentów z PL+BSC na SUN+BSC).
- Celem zminimalizowania efektu *crossover*, autorzy publikacji zaproponowali 3 różne metody statystyczne. Dla omawianego okresu obserwacji wszystkie wyniki oszacowanych hazardów względnych po zastosowaniu korekty na *crossover* wykazują różnice znamienne statystycznie na korzyść sunitynibu (np. dla modelu RPSFT uzyskany hazard względny wyniósł 0,499 (95% CI: 0,351; 0,947)).
- Należy podkreślić, iż możliwość przechodzenia pacjentów z grupy kontrolnej do grupy leczenia aktywnego jest sytuacją powszechną w badaniach dotyczących chorób nowotworowych z etycznego punktu widzenia, zwłaszcza w tak zaawansowanym jej stadium.

W świetle przeprowadzonej analizy w oparciu o badanie *Raymond 2011* można stwierdzić, iż zastosowanie inhibitora kinazy białkowej – sunitynibu (Sutent®) wraz z towarzyszącym leczeniem wspomagającym u dorosłych z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby jest terapią skuteczniejszą oraz o lepszym profilu bezpieczeństwa w porównaniu do grupy pacjentów, którym podawano placebo łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym.

3.4. Wyniki i wnioski z dodatkowej analizy bezpieczeństwa

Przeprowadzona dodatkowa ocena bezpieczeństwa potwierdziła, iż sunitynib stosowany doustnie w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby jest lekiem dobrze tolerowanym, a częstość odnotowanych działań niepożądanych związanych z leczeniem jest akceptowalna.

Zaprezentowane dane na temat bezpieczeństwa skierowane są głównie do osób wykonujących zawody medyczne pochodzące w szczególności ze stron internetowych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA) oraz agencji rejestracyjnej Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) oraz aktualnego raportu dotyczącego bezpieczeństwa PSUR (od 01 lutego 2011 r. do 31 stycznia 2012 r.).

- Zgodnie z informacjami zawartymi w ChPL dla preparatu Sutent®, jak również informacjami pochodzącymi z badań obserwacyjnych (*Kulke 2008, Faivre 2006, Strosberg 2012, Barriuso 2010, Ewer 2008, Khakoo 2008, Okusaka 2012*) do najczęściej występujących działań niepożądanych zaliczono: zmęczenie, zmniejszenie apetytu, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia smaku, zaburzenia układu pokarmowego (biegunka i nudności), przebarwienia skóry, zespół ręka-stopa (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa). Warto również wymienić ciężkie działania niepożądane związane z ocenianą interwencją: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki.
- W oparciu o dodatkowe informacje, uzyskane po wprowadzeniu leku na rynek, zawarte w ChPL ocenianej technologii medycznej, można stwierdzić, że częstość występowania oraz charakter i natężenie zgłoszonych działań niepożądanych w porównaniu do danych zawartych w badaniach klinicznych nie przedstawiają nowego sygnału dotyczącego bezpieczeństwa stosowania preparatu Sutent®.

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]
- Analiza profilu bezpieczeństwa na podstawie badań wtórnych potwierdziła akceptowalny profil bezpieczeństwa terapii sunitynibem, zwracając jednocześnie uwagę na zaburzenia związane z układem sercowo-naczyniowym (tj. nadciśnienie, w tym 1/3 epizodów o wysokim stopniu toksyczności, zaburzenia czynności lewej komory serca i problemy zakrzepowe) oraz czynniki wpływające na wystąpienie ww. działań niepożądanych (lek, wiek pacjenta, schemat dawkowania).
 - Większość doniesień wtórnych, w tym przeglądy systematyczne, zwracają szczególną uwagę na potrzebę monitorowania pacjentów pod względem wystąpienia działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym (nadciśnienia czy niewydolności serca) zwłaszcza u chorych z grupy wysokiego ryzyka (pacjenci z zastoinową niewydolnością serca lub chorobą wieńcową).

W oparciu o przedstawione powyżej dane można stwierdzić, iż terapia sunitynibem jest bezpieczną formą leczenia nie tylko pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, ale również pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki czy nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego.

4. ANALIZA EKONOMICZNA ORAZ ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA SUNITYNIBU W LECZENIU NIEOPERACYJNYCH, WYSOKO ZRÓŻNICOWANYCH NOWOTWORÓW NEUROENDOKRYNYCH TRZUSTKI

4.1. Cel analizy

Celem opracowania były:

- ocena opłacalności leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby z zastosowaniem sunitynibu (preparatu Sutent®, opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego, podawanego wraz z towarzyszącym najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC);
- przeprowadzenie analizy wpływu na system ochrony zdrowia przedstawiającej wydatki Narodowego Funduszu Zdrowia 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 neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours* - pNET) w Polsce w dwuletnim horyzoncie czasowym (lata 2014-2015).

Analizy zostały przeprowadzone na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

4.2. Metodyka

4.2.1. CUA oraz CEA

Ocenę opłacalności stosowania sunitynibu w połączeniu z BSC w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w porównaniu z placebo w połączeniu z BSC wykonano w ramach analizy koszty-użyteczność (CUA, ang. *Cost-Utility Analysis*) oraz dodatkowo analizy koszty-efektywność (CEA, ang. *Cost-Effectiveness Analysis*).

Ocena farmakoeconomiczna poprzedzona została analizą efektywności klinicznej, przeprowadzoną metodą przeglądu systematycznego. Kryteria doboru danych w oparciu o schemat PICOS (populacja, interwencja, komparator, poszukiwane wyniki dotyczące efektów zdrowotnych, typ badań klinicznych) przyjęto zgodnie ze wspomnianym opracowaniem, oceniającym efektywność kliniczną interwencji w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki.

Analiza CUA, CEA opiera się na skonstruowanym w programie *TreeAge Pro* modelu decyzyjnym Markowa, zestawiającym koszty oraz efekty zdrowotne interwencji i komparatora. Strukturę modelu decyzyjnego Markowa przedstawiono na poniższym rysunku.

Rysunek 1.
Struktura modelu Markowa



W analizie CUA oraz CEA porównywano sunitynib, podawany doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły wraz z towarzyszącym leczeniem wspomagającym (SUN+BSC) z placebo podawanym wraz z leczeniem wspomagającym (PL+BSC) w horyzoncie dożywotnim.

W skonstruowanym modelu uwzględniono następujące koszty medyczne: koszty sunitynibu, koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, koszty diagnostyki i monitorowania leczenia w ramach programu lekowego, koszty monitorowania, koszty analogów somatostatyny, koszty BSC, koszty leczenia ciężkich działań niepożądanych oraz koszty opieki terminalnej. Wykorzystano polskie dane kosztowe (stan na listopad 2012 r.). Zgodnie z art. 70 ust.1 Ustawy o refundacji program „chemioterapia niestandardowa”, w ramach, której jest obecnie finansowany sunitynib w leczeniu pNET będzie funkcjonował do końca 2013 roku [18]. Z tego względu przyjęto, że program lekowy dla sunitynibu we wskazaniu p-NET rozpocznie się od 2014 r.

Jednostkami efektywności w CUA były lata życia skorygowane o jakość (QALY), w CEA zyskane lata życia (LYG) oraz zyskane lata życia bez progresji choroby (LYGPF), a wynikiem – inkrementalny współczynnik koszty-użyteczność (ICUR), wyrażający koszt zyskania jednego dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) oraz dodatkowo inkrementalny współczynnik koszty-efektywność (ICER), wyrażający koszt zyskania dodatkowego roku życia przy zastosowaniu leczenia z udziałem sunitynibu. Dane dotyczące efektywności klinicznej porównywanych interwencji zaczerpnięto z randomizowanego badania klinicznego *Raymond 2011* [6] oraz posteru *Ishak 2011* [9]. W celu odnalezienia wartości użyteczności uwzględnionych stanów zdrowotnych nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki przeprowadzono wyszukiwanie w bazach medycznych: *Medline* przez *PubMed*, w medycznym serwisie internetowym CRD (wyszukiwanie zakończono dnia 06.11.2012 r.) oraz dokonano przeglądu bazy *Cost-Effectiveness Analysis Registry*. Użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych

* dane zaczerpnięte z modelu użyteczności kosztów

Tabela 2
Zestawienie wartości parametrów modelu – parametry kosztowe

* przy założeniu, że pacjent rozpocznie program lekowy w 2014 r. koszt w pierwszym roku będzie się różnił marżą hurtową [18]; ** przyjęto, że koszt opieki paliatywnej będzie doliczany w ciągu ostatniego tygodnia życia

Wyniki przedstawiono bez i z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (ang. *risk sharing scheme*, RSS).

4.2.2. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia (BIA)

W analizie wpływu na system ochrony zdrowia porównano skutki dla budżetu refundacyjnego Narodowego Funduszu Zdrowia dwóch scenariuszy sytuacyjnych:

- 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.

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (budżet NFZ) w horyzoncie dwóch kolejnych lat od wprowadzenia refundacji preparatu Sutent®. W chwili obecnej sunitynib finansowany jest ze środków publicznych poprzez chemioterapię niestandardową. Zgodnie z art. 70 ust. 1 ustawy o refundacji ten rodzaj finansowania będzie funkcjonował do końca 2013 roku. W związku z powyższym analiza wydatków płatnika publicznego będzie obejmowała lata 2014-2015.

Model zawierający dane epidemiologiczne, oszacowanie populacji docelowej oraz obliczenia i wyniki analizy skonstruowano w arkuszu kalkulacyjnym programu *Microsoft Office Excel 2007* (plik *BIA_Sutent.xlsm*).

Populację docelową stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Szacowaną roczną liczbę nowych przypadków zachorowań oszacowano na podstawie danych epidemiologicznych [1, 14] oraz opinii eksperta medycznego w dziedzinie onkologii. Wielkość populacji docelowej oszacowano na poziomie [redacted] w kolejnych latach rozpatrywanego horyzontu czasowego, z czego [redacted] będzie się kwalifikowało do programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu ([redacted]).

Wpływ zmian w założeniach analizy na uzyskane wyniki badano w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości. Analizę przeprowadzono dodatkowo dla scenariuszy skrajnych: minimalnego i maksymalnego.

[redacted]

4.3. Wyniki analizy

4.3.1. Wyniki CUA [redacted]

Perspektywa NFZ

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC.

Tabela 3
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ [redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [redacted]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania SUN+BSC w porównaniu z PL+BSC, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie SUN+BSC jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z BSC. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]
- [redacted]

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy wspólnej bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC.

Tabela 4
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna [redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [REDACTED]

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania SUN+BSC w porównaniu z PL+BSC, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie SUN+BSC jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z BSC. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Perspektywa NFZ

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy NFZ [REDACTED] przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC.

Tabela 5
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa NFZ [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania SUN+BSC w porównaniu z PL+BSC, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie SUN+BSC jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z BSC. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

- █
- █
- █
- █

Perspektywa wspólna (NFZ i pacjenta)

Wyniki analizy koszty-użyteczność z perspektywy █ przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC, jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC.

Tabela 6
Wyniki analizy koszty-użyteczność dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC – perspektywa wspólna █

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia skorygowanego

Jednokierunkowa analiza wrażliwości, przeprowadzona dla zweryfikowania wpływu przyjętych założeń na wyniki analizy koszty-użyteczność porównującej koszty i efekty stosowania SUN+BSC w porównaniu z PL+BSC, wykazała dużą stabilność wyników, zgodnie z którymi leczenie SUN+BSC jest strategią droższą ale bardziej skuteczną w porównaniu z BSC. Parametrami, przy których obserwowano największe zmiany w porównaniu do wyjściowej wartości współczynnika ICUR były:

[Redacted text]

4.3.3. Wyniki dodatkowej CEA

Wyniki analizy koszty-efektywność, przeprowadzonej dla populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby pokazują, że sunitynib wraz z BSC jest strategią droższą, jednakże bardziej efektywną w porównaniu z placebo wraz z BSC. Wyniki analizy przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 7
Wyniki analizy koszty-efektywność (LYG) dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	

Z przeprowadzonej analizy wynika, że koszt zyskania dodatkowego roku życia (LYG) przy zastąpieniu placebo wraz z BSC sunitynibem stosowanym z BSC wynosi [Redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

Tabela 8
Wyniki analizy koszty-efektywność (LYGPF) dla dożywotniego horyzontu czasowego: SUN+BSC vs PL+BSC

[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Koszt zyskania dodatkowego roku życia bez progresji choroby (LYGPF) przy zastąpieniu PL+BSC sunitynibem stosowanym wraz z BSC wynosi [Redacted] z perspektywy NFZ/wspólnej.

4.3.4. Wyniki BIA

W analizie BIA założono, że w pierwszym oraz drugim roku programu leczeniem z zastosowaniem sunitynibu zostanie objętych [Redacted] natomiast leczeniem BSC [Redacted]. W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach [Redacted] w pierwszym roku oraz [Redacted] w drugim roku refundacji ([Redacted] w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”).

Tabela 9
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]					
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	I	I	[REDACTED]	[REDACTED]

W przypadku wprowadzenia refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka, roczne wydatki budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia na uwzględnione schematy leczenia w pierwszych dwóch latach ██████████ w pierwszym roku oraz ██████████ w drugim roku refundacji (zmiana odpowiednio o 406% i 403%) w porównaniu z wydatkami ponoszonymi przy założeniu scenariusza „istniejącego”.

Tabela 10
Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia - przewidywane koszty budżetu NFZ w dwuletnim horyzoncie czasowym ██████████

██████████	██████████	██████████		██████████	
		██████████	██████████	██████████	██████████
██████████					
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████					
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████
██████████	██████████	█	█	██████████	██████████

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	I	I	I	[Redacted]	[Redacted]

Skalkulowane wydatki w przypadku refundacji sunitynibu w ramach programu lekowego będą zauważalne w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę efekty zdrowotne rozważanych technologii (SUN+BSC, PL+BSC) nastąpiłoby znaczne zwiększenie zysku zdrowotnego w populacji chorych z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Zbiornicze zestawienie zmian wydatków budżetu NFZ w poszczególnych scenariuszach przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11
Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ: zbiorcze zestawienie zmian wydatków w poszczególnych scenariuszach

[Redacted]	[Redacted]		
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.4. Wnioski końcowe

Przyjmując granice opłacalności obowiązujące w Polsce wartość współczynnika ICUR/ICER wynikająca z zastosowania sunitynibu w porównaniu z placebo nie przekracza progu opłacalności stosowania technologii medycznej (105 801 PLN) tzn. sunitynib jest technologią efektywną kosztowo. Sunitynib w leczeniu pNET jest interwencją innowacyjną, która daje szansę na aktywne leczenie w Polsce grupie pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami

neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby. Obecnie pacjenci w tak zaawansowanym stadium choroby mają dostęp do aktywnego leczenia sunitynibem w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa. Zgodnie z art. 70 ust.1 Ustawy o refundacji taki rodzaj finansowania będzie funkcjonował do końca 2013 roku. Wprowadzenie programu lekowego od 2014 r. dla sunitynibu we wskazaniu pNET umożliwi pacjentom kontynuację leczenia, która w sposób istotny wpływa na poprawę ich jakości życia oraz wydłużenie czasu całkowitego przeżycia.

Należy mieć na uwadze, że terapia sunitynibem wraz z BSC wydłuża przeżycie chorych, którzy nie mają do wyboru innej aktywnej opcji terapeutycznej o [REDACTED] oraz przedłuża życie z uwzględnieniem jakości życia chorych o dodatkowe [REDACTED]. Dodatkowo oceniana interwencja przedłuża czas do wystąpienia kolejnej progresji o [REDACTED].

Guzy neuroendokrynnie trzustki są rzadko występującymi nowotworami tego narządu. Pozytywna decyzja refundacyjna w odniesieniu do finansowania preparatu Sutent® w ramach programu lekowego umożliwi chorym z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby dostęp do bezpiecznej i skutecznej terapii, która nie tylko pozwoli im na normalne funkcjonowanie w środowisku rodzinnym i społecznym, ale również poprawi jakość życia poprzez poprawę samooceny i stanu emocjonalnego.

5. ANALIZA RACJONALIZACYJNA NA POTRZEBY WNIOSKU REFUNDACYJNEGO DLA PRODUKTU LECZNICZEGO SUTENT®

W analizie racjonalizacyjnej przedstawiono rozwiązanie oszczędnościowe, którego wdrożenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wielkości co najmniej odpowiadającej wzrostowi kosztów płatnika związanemu z finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego **Sutent®**, wykazanemu w analizie wpływu na budżet (BIA). Uzyskany w analizie BIA najwyższy przewidywany wzrost wydatków z budżetu NFZ [REDACTED] generowany w pierwszym roku finansowania przedmiotowego produktu leczniczego we wskazaniu „leczenie nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. ZAŁĄCZNIKI

6.1. Schemat PICOS

Tabela 12.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.
Interwencja	Sunitynib (preparat Sutent®) podawany się doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły z posiłkiem lub bez.
Komparatory*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsze leczenie wspomagające² (ang. <i>best supportive care</i>, BSC);
Efekty zdrowotne	Skuteczność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (<i>progression-free survival</i>); ▪ czas całkowitego przeżycia (<i>overall survival</i>); ▪ odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa); ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>duration of response</i>); ▪ stabilizacja choroby; ▪ progresja choroby; ▪ jakość życia (EORTC QLQ-C30).
	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony; ▪ bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną

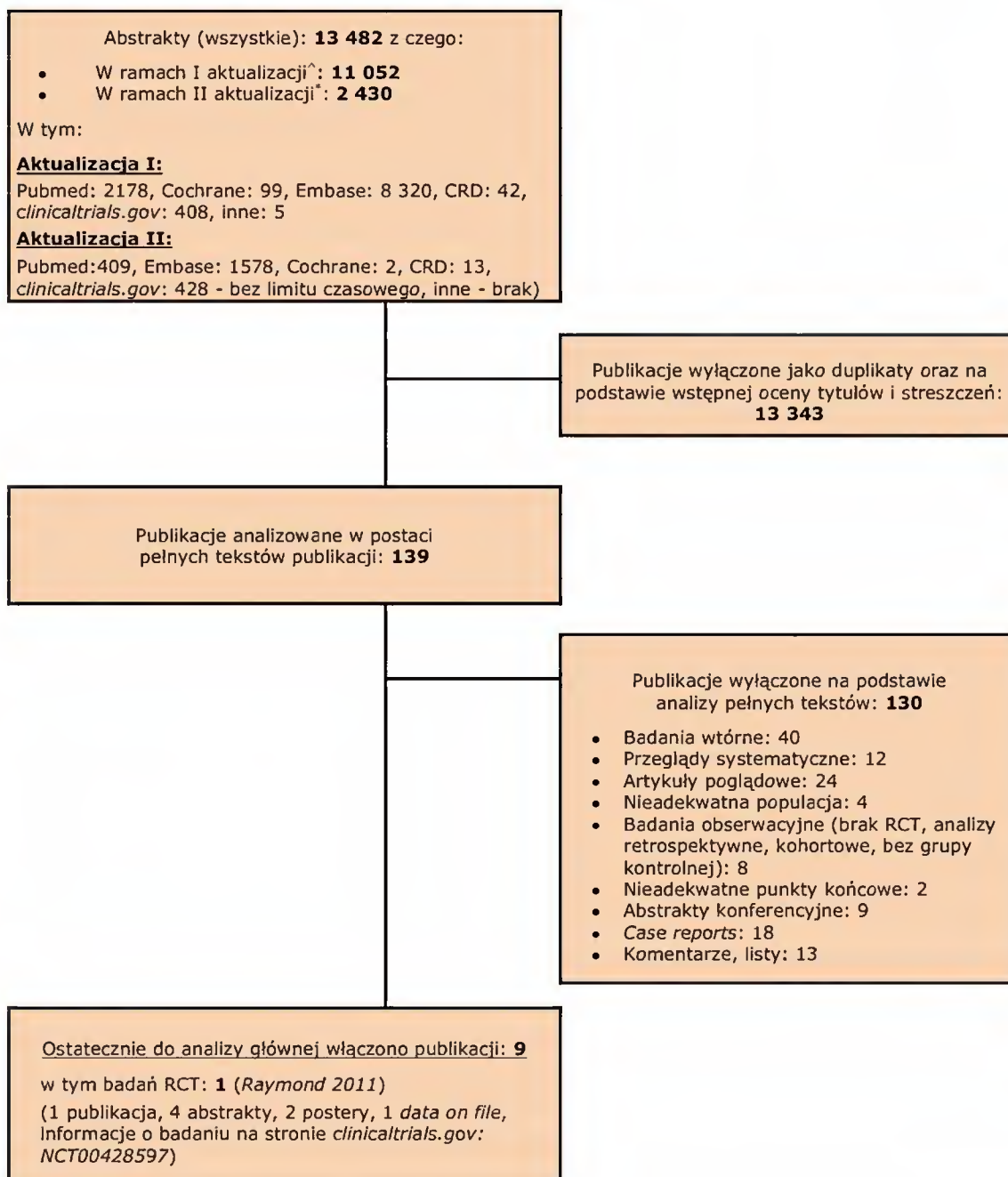
*Rozpatrywane na etapie APD technologie alternatywne dla ocenianej interwencji są również: ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna. Jednak w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania publikacji nie odnaleziono prób klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi. A zatem w analizie efektywności klinicznej zostanie uwzględnione tylko BSC.

² Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane oraz w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta (standardem w BSC uznaje się leczenie przeciwbólowe);

6.2. Diagram wyszukiwania publikacji

Wykres 1.

Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (QUOROM)



[^]W ramach I aktualizacji raportu wyszukiwania dokonano pomiędzy 02-03-2012 r. a 06-03-2012 r.

^{*}W ramach II aktualizacji raportu wyszukiwania dokonano pomiędzy 05-11-2012 r. a 06-11-2012 r., gdzie zastosowano limit czasowy wyników wyszukiwania: od 01-03-2012 r. – do dnia wyszukiwania („*present*”). W przypadku bazy Cochrane limit czasowy wyszukiwania obejmował rok 2012, natomiast w przypadku bazy *Clinical Trials* nie zastosowano limitu wyszukiwania.

6.3. Charakterystyka badania pierwotnego włączonego do analizy

Table 13.
Charakterystyka włączonego do analizy głównej badania Raymond 2011 wraz z updated date

Raymond 2011 (Raymond 2011, protokół do badania [data on file]\$, NCT00428597\$, abstrakty: Valle 2011, Raymond 2011, Van Custer 2011, Vinik 2012 oraz posterzy: Valle 2011, Ishak 2011) – 5 punktów w skali Jadad

Populacja	Interwencja	Punkty końcowe						
<p><u>Kryteria włączenia do badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Wiek ≥ 18 r.ż.; Obecność nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego, zaawansowanego lub przerzutowego (lub jedno i drugie) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (wg klasyfikacji WHO z 2000 r.) potwierdzona cytologicznie lub histologicznie; Udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do badania określona według kryteriów RECIST (<i>the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>); Obecność co najmniej jednego, mierzalnego ogniska nowotworowego (<i>target lesions</i>); Stopień 0 (sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności) lub 1 (obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy) według skali sprawności Eastern Cooperative Oncology Group; Prawidłowe funkcjonowanie hematologiczne, wątrobowe oraz nerkowe; Dostępne raporty patologiczne z okresu skryningowego, w których określono indeks Ki-67 (odsetek komórek pozytywnych względem receptora Ki-67 określone metodą barwienia immunologicznego pierwotnego nowotworu); Podpisanie zgody na udział w badaniu. <p><u>Kryteria wykluczenia z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z nisko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (wg klasyfikacji WHO z 2000 r.); Wcześniejsze leczenie inhibitorem kinazy tyrozynowej lub VEGF (naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu; ang. <i>Vascular endothelial growth factor</i>); Obecność w ciągu ostatnich 12 miesięcy incydentów związanych z układem krążenia tj.: zator tętnicy płucnej; Obecność zaburzeń rytmu serca lub wydłużenie odstępu QT w zapisie EKG; Symptomatyczne (objawowe) przerzuty do mózgu; Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosząca 50% lub mniej. 	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z dwóch grup, przyjmujących:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sunitynib + BSC* (86 pts) Placebo + BSC* (85 pts) <p>Sunitynib stosowany był doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły łącznie z BSC*.</p> <p>Placebo w formie zamaskowanych kapsułek stosowane było w schemacie podobnym do schematu aktywnego leczenia.</p> <p>Leczenie trwało do czasu wystąpienia progresji choroby wg kryteriów RECIST, poważnego (nieodpuszczalnego) działania niepożądanego lub zgonu. W momencie stwierdzenia progresji choroby dane pacjentów odkodowano, a chorym otrzymującym placebo zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem.</p> <p>Protokół eksperymentu dopuszczał zastosowanie przerw w leczeniu SUN+BSC lub tymczasowe zmniejszenie dawki leku do 25 mg na dobę celem opanowania występujących AEs (powrót do analizowanej dawki w momencie unormowania się zaistniałych AEs). W czasie przyjmowania interwencji dozwolone było stosowanie analogów somatostatyn.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS); Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR); Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR); Całkowite przeżycie (OS); Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR); Odpowiedź całkowita (CR), częściowa (PR), choroba stabilna (SD), progresja choroby (PD); Jakość życia wg EORTC QLQ-C30; Brak możliwości oceny odpowiedzi na leczenie; Compliance; 						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Parametr</th> <th>SUN+BSC</th> <th>PL+BSC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Liczebność populacji, N</td> <td>86</td> <td>85</td> </tr> </tbody> </table>	Parametr	SUN+BSC	PL+BSC	Liczebność populacji, N	86	85		
Parametr	SUN+BSC	PL+BSC						
Liczebność populacji, N	86	85						

Wiek w latach, mediana (zakres)		56 (25-84)	57 (26-78)	<p>Okres leczenia: Mediana czasu trwania leczenia w grupie SUN+BSC wyniosła 4,6 m-cy (zakres: 0,4; 17,5), a w grupie PL+BSC wyniosła 3,7 m-cy (zakres: 0,03; 20,2)</p> <p>Badanie zostało przedwcześnie zakończone z uwagi na wysoki odsetek zgonów oraz AEs w grupie placebo, jak również wysoką skuteczność sunitynibu w ocenie PFS, a pacjentom tym zaproponowano dostęp do leczenia sunitynibem w odrębnym otwartym (<i>open-label</i>) badaniu (<i>updated data</i>)</p> <p>Data odcięcia: 15 kwietnia 2009</p> <p>Data odcięcia dla <i>updated data</i>: czerwiec 2010</p> <p>Mediana <i>follow-up</i> dla <i>updated data</i> wyniosła 26 miesięcy</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zgony; • Rezygnacje z leczenia; • Działania niepożądane
Liczba pacjentów ≥ 65 r.ż., n (%)		22 (26)	23 (27)		
Liczba mężczyzn, n (%)		42 (49)	40 (47)		
Liczba kobiet, n (%)		44 (51)	45 (53)		
Rasa** , n (%)	Biała	48 (56)	53 (62)		
	Azjatycka	13 (15)	10 (12)		
	Inna lub nieokreślona§§	25 (29)	22 (26)		
Stan sprawności ECOG^&, n (%)	1	53 (62)	41 (48)		
	2	33 (38)	43 (51)		
	3	0 (0)	1 (1)\$\$\$		
Obecność chorób genetycznych, n (%)	Mnoga gruczołakowatość wewnątrzwydzielnicza typu I	0 (0)	2 (2)		
	Zespół von Hippel-Lindaua	2 (2)	0 (0)		
Czas od rozpoznania choroby w latach, mediana (zakres)^^		2,4 (0,1-25,6)	3,2 (0,1-21,3)		
Czynność wydzielnicza guza&#, n (%)	Niefunkcyjny	42 (49)	44 (52)		
	Funkcyjny:	25 (29,07)§	21 (24,71)§		
	Guz gastrynowy	9 (10)	10 (12)		
	Guz glukagonowy	3 (3)	2 (2)		
	Guz insulinowy	2 (2)	2 (2)		
	Guz wydzielający wazoaktywny peptyd jelitowy	0	2 (2)		

Executive summary: Raport HTA dla sunitynibu (Sutent[®]) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych z progresją choroby

	Guz somatostatynowy	1 (1)	0 (0)
	Inne, wielowydzielnicze lub nieokreślone	10 (12)	5 (6)
	Nieokreślona	19 (22)	20 (24)
Indeks proliferacyjny Ki-67##, n (%)	≤ 2%	7 (19)	6 (17)
	> 2% - 5%	16 (44)	14 (39)
	> 5% - 10%	5 (14)	10 (28)
	> 10%	8 (22)	6 (17)
Liczba zajętych przez chorobę obszarów ciała, n (%)	1	30 (35)	23 (27)
	2	31 (36)	26 (31)
	≥ 3	24 (28)	35 (41)
	Nieokreślona	1 (1)	1 (1)
Obecność przerzutów odległych, n (%)	Jakiegokolwiek w tym również wątrobowe	82 (95)	80 (94)
	Zewnątrzwątrobowe	21 (24)	34 (40)
Wcześniejsze leczenie, n (%)	Operacyjne	76 (88)	77 (91)
	Radioterapia	9 (10)	12 (14)
	Chemoembolizacja	7 (8)	14 (16)
	Ablacja prądem o częstotliwości radiowej	3 (3)	6 (7)
	Przezskórne wstrzyknięcia etanolu	1 (1)	2 (2)

	Analogi somatostatyny&&	30 (35)	32 (38)
Wcześniejsza chemioterapia systemowa, n (%)	Jakakolwiek	57 (66)	61 (72)
	Streptozocyna	24 (28)	28 (33)
	Antracykliny	27 (31)	35 (41)
	Fluoropirymidyny	20 (23)	25 (29)

§ [data on file] – protokół metodyki badania nadesłany przez Firmę Zlecającą;
 §§ NCT00428597 – wyniki włączonego badania przedstawione na stronie www.clinicaltrials.gov: *A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors*;
 *Najlepsze leczenie wspomagające (BSC), w skład którego może wchodzić m.in: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniary, radioterapia paliatywna, hospitalizacja;
 ** Rasa była określana indywidualnie przez pacjentów;
 § Obliczone na podstawie dostępnych danych;
 §§ Zgodnie z obowiązującymi przepisami, dane dotyczące rasy nie były rutynowo zbierane w jednym z uczestniczących krajów;
 ^Stan sprawności ECOG oparty na ocenie czynności dnia codziennego życia, w skali od 0 (w pełni aktywny) do 5 (zgon);
 ^^ Dane dla omawianego punktu końcowego przedstawiono dla populacji po 85 pacjentów w każdej z grup;
 & Brak różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami ($p > 0,05$) w odniesieniu do: stanu sprawności ECOG (0 vs 1 lub 2), czynności wydzielniczej guza (nieczynne vs inne), liczby zajętych przez chorobę obszarów ciała (< 3 vs ≥ 3), liczby zastosowanych wcześniej schematów leczenia systemowego (< 2 vs ≥ 2);
 \$\$\$ Zrandomizowanie powyższego pacjenta było naruszeniem zasad protokołu;
 # Czynność wydzielnicza nowotworu przedstawiona w ocenie badacza. Na podstawie oceny badacza, pacjenta można było przydzielić do grupy o nieokreślonej czynności wydzielniczej guza (obecność objawów klinicznych, ale nie zidentyfikowano wydzielania odpowiedniego neuropeptydu);
 ## Ocena indeksu proliferacyjnego Ki-67 była możliwa do przeprowadzenia jedynie u 36 pts z grupy SUN+BSC oraz 36 pts z grupy PL+BSC;
 && Ta kategoria obejmuje pacjentów, którzy otrzymywali wcześniejsze leczenie analogami somatostatyny (głównie oktreotyd, octan oktreotydu, lanreotyd) przed przyjęciem pierwszej dawki badanego leku, niezależnie od tego, czy w czasie badania leczenie analogami somatostatyny będzie kontynuowane.

Dodatkowe dane dotyczące badania:

Typ oraz podtyp badania: wielośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.
Ilość ośrodków: 42 (ośrodki rozmieszczone w 7 krajach).
Kryteria włączenia i wykluczenia: Określone precyzyjnie.
Sposób określenia wielkości próby: Włączona próba kliniczna została zaprojektowana tak, aby testem dwustronnym ($p = 0,05$) z mocą statystyczną 90% wykryć 50% wzrost w ocenie przeżycia wolnego od progresji (z medianą wynoszącą 5,1 miesiący). Wielkość próby dla zagwarantowania mocy statystycznej badania określono na poziomie 340 pacjentów (wymaganą liczbą zdarzeń PFS oszacowano na 260). W badaniu *Raymond 2011* założono przeprowadzenie jednej etapowej analizy efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych (*interim analysis*). Zaplanowana z góry etapowa analiza efektywności klinicznej w oparciu o kryteria O'Briena i Fleminga została przeprowadzona w momencie wystąpienia 130 zdarzeń PFS. Powyższe dane szacunkowe nie zostały spełnione z uwagi na decyzję niezależnej Komisji ds. Monitorowania Leków o przerwaniu badania.
Hipoteza badawcza: badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii (SUN+BSC) nad technologią opcjonalną (PL+BSC) – *superiority*.
Porównywalność badanych grup: populacje wyjściowe są do siebie zbliżone.
Opis metody randomizacji: Randomizacja (1:1) centralna z zastosowaniem systemu IMPLA (system rejestracji przy pomocy internetu/telefonu). Proces randomizacji

Executive summary: Raport HTA dla sunitynibu (Sutent[®]) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych z progresją choroby



został zrównoważony pod względem kraju/regionu, w którym przeprowadzono badanie.

Ukrycie kodu randomizacji: autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (*allocation concealment*).

Zaślepienie badania klinicznego: podwójne (*double blind*) – publikacja *Raymond 2011*, *open-label – updated data*.

Opis zastosowanego maskowania: Wiedza, do której grupy terapeutycznej przydzieleni byli uczestnicy badania była niedostępna zarówno dla pacjentów, jak i lekarzy. Kapsułki identyczne w wyglądzie podawane w identycznym schemacie.

Analiza „intention-to-treat: Zachowana (za wyjątkiem oceny jakości życia oraz działań niepożądanych) dla wyników z publikacji *Raymond 2011*, nie zachowana w *updated data*.

Utrata pacjentów z badania: Rezygnacje z leczenia SUN+BSC vs PL+BSC: przerwanie badania przez sponsora – 41 pts vs 16 pts; obiektywna progresja lub nawrót – 19 pts vs 47 pts; działania niepożądane – 15 pts vs 7 pts; naruszenie protokołu – 2 pts vs 1 pt; decyzja pacjenta – 2 pts vs 1 pt; ogólne pogorszenie stanu zdrowia: 1 pts vs 5 pts; zgon: 1 pt vs 3 pts; ciąża – 1 pt vs 0 pt; Inne – 1 pt vs 1 pt; utrata z okresu *follow-up*: 0 pt vs 1 pt.

Sponsorzy: Pfizer

Stan upublicznienia: *The New England Journal of Medicine*, February 10, 2011 vol. 364 No. 6 (501-513); *European Journal of Cancer* 2011, 47: S462; *J Clin Oncol* 2011, 29: (suppl; abstract 4008); *J Clin Oncol* 2011, 29: suppl 4, abstract 249; Poster presented at the 8th Annual ENETs conference Lisbon (Portugal, March 9-11 2011); *Pancreas* 2012;41(2):350.

7. PIŚMIENNICTWO

1. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne. Rozdział: „Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego” s. 1253-1264. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
2. Rosiek V, Kos-Kudła B. *Zasady postępowania w guzach neuroendokrynnych trzustki*. Gastroenterologia Praktyczna 2010; 6: 28-34.
3. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A, Krzekowski M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Lampe P, Sworczak K, oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. *Guzy endokrynnie trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)*. Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 68-86.
4. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. *Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET)*. Abstract 6569; 2011 Poster nadesłany przez Firmę Zlecającą.
5. Agencja Oceny Technologii Medycznych. *Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA)*. Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
6. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. N Engl J Med 2011 Feb 10;364(6):501-13.
7. [data on file]. CLINICAL PROTOCOL A PHASE III RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF SUNITINIB (SU011248, SUTENT®) VERSUS PLACEBO IN PATIENTS WITH PROGRESSIVE ADVANCED/METASTATIC WELL-DIFFERENTIATED PANCREATIC ISLET CELL TUMORS. SU011248 A6181111 Final Protocol Amendment 4, July 10 2008.
8. NCT00428597. A Study Of Sunitinib Compared To Placebo For Patients With Advanced Pancreatic Islet Cell Tumors. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00428597?id=NCT00428597&rank=1>
9. Ishak J, Valle J, Van Cutsem E, Lombard-Bohas C, Ruszniewski P, Sandin R, Korytowsky B, Proskorovsky I, Chao RC, Raymond E. Overall survival analysis of sunitinib after edjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Poster, presented at the 8th Annual ENETs conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011.
10. Vinik A, Cutsem EV, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, et al. Progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) and updated overall survival (OS) of sunitinib versus placebo for patients with progressive, unresectable, well differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). *Pancreas* 2012;41(2):350.
11. Valle J, Niccoli P, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. *Updated overall survival data from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET)*. *European Journal of Cancer* 2011; 47: S462.
12. Raymond 2011, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Metrakos P, Smith D, Vinik A, Chen J, Hoersch D, Castellano DE, Kennecke HF, Picus J, Van Hazel G, Lu D, Chao RC, Patyna S, Van Cutsem E. *Updated overall survival (OS) and progression-free survival (PFS) by blinded independent central review (BICR) of sunitinib (SU) versus placebo (PBO) for patients (Pts) with advanced unresectable pancreatic neuroendocrine tumour (NET)*. *J Clin Oncol* 2011; 29: (supl; abstract 4008).
13. Van Cutsem 2011, Seitz JF, Raoul J, Valle JW, Faivre SJ, Patyna S, Klademenos D, Lu D, Chao RC, Raymond E. *Evaluation of progression-free survival by blinded independent central review in patients with*

- progressive, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors treated with sunitinib or placebo.* J Clin Oncol 2011; 29: suppl 4; abstract 249.
14. Oberg K, Castellano D. *Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors..* Cancer Metastasis Rev. 2011 Mar; 30 Suppl 1:3-7.
 15. *The Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja dla leku Sutent®: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sunitinib_Sutent_FINAL_APRIL_2011_for_website.pdf.*
 16. Projekt programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” z dn. 10.12. 2012 r. dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer Polska Sp. z o.o).
 17. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® [data ostatniej aktualizacji: 16-03-2012 r].
 18. 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.
 19. Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
 20. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
 21. Rekomendacja HAS_21_wrzesień_2011_Francja
 22. Refundacja_Holandia_Sutent12,5mg
 23. Refundacja_Holandia_Sutent25mg
 24. Refundacja_Finlandia_Sutent_cz1
 25. Refundacja_Finlandia_Sutent_cz2
 26. Refundacja_Szwajcaria_Sutent_cz1
 27. Refundacja_Szwajcaria_Sutent_cz2
 28. Refundacja_Hiszpania_Sutent12,5mg
 29. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-20/2011: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT_431_SUTENT.pdf
 30. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r.
 31. Narodowy Fundusz Zdrowia, Komunikat DGL - Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do lipca 2012 r.