



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją leków:

- 1) Sutent (sunitynib) kapsułki twarde, 12,5 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079377**
- 2) Sutent (sunitynib) kapsułki twarde, 25 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079384**

w ramach programu lekowego: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-5/2013

Data ukończenia: 20 czerwca 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████ - weryfikacja analizy klinicznej i bezpieczeństwa, przeszukiwanie baz danych; ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia; opis wytycznych, opracowanie dokumentu Analizy Weryfikacyjnej
2. ██████████ - opracowanie dokumentu Analizy Weryfikacyjnej, weryfikacja analizy racjonalizacyjnej, przeszukiwanie baz danych, inne
3. ██████████ - koordynacja i nadzór merytoryczny, opracowanie problemu decyzyjnego

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	TAK – 29.05.2013	NIE	TAK
██████████	TAK – 12.06.2013 r.	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	Wskazanie eksperta 23.05.2013 r.	-	-
██████████	Wskazanie eksperta 13.05.2013 r.	-	-
██████████	TAK – 10.06.2013 r.	TAK	TAK
██████████	Wskazanie eksperta 14.05.2013 r.	-	-
██████████	TAK – 29.05.2013	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – podtrzymanie opinii z dnia 25.05.2012 r.	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 07.06.2013 r.	NIE	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych, AOTM

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

5FU - fluorouracyl

5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy,

ACTH – hormon adrenokortykotropowy,

AE – analiza ekonomiczna,

AKL – analiza kliniczna

analiza PP – analiza *per protocol*

APD – analiza problemu decyzyjnego,

BIA (ang. *budget impact analysis*) – analiza wpływu na budżet,

BICR - blinded independent central review – trzeci niezależny radiolog

BSC (ang. *best supportive care*) – najlepsze leczenie objawowe,

CEA – analiza kosztów efektywności,

CEAR – Cost-Effectiveness Analysis Registry,

CI – przedział ufności,

CRD – Center for Reviews and Dissemination,

CUA – analiza kosztów użyteczności,

dpw – duże pole widzenia (10 dpw = 2mm²),

ECOG – skala sprawności Eastern Cooperative Oncology Group,

EMA (ang. European Medicines Agency) – Europejska Agencja Leków,

EORT QLQ-C30 (ang. European Organization for Research and Treatment of Cancer) – kwestionariusz oceniający jakość życia,

ESMO – European Society for Medical Oncology,

FDA – Food and Drug Administration,
FOLFOX - oksaliplatyna i 5- FU w długotrwałym wlewie
GEP-NET (ang. gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours) – neuroendokrynnie nowotwory przewodu pokarmowego,
GIST (ang. gastrointestinal stromal tumors) – nowotwory podścieliska przewodu pokarmowego,
HFS – zespół ręka-stopą
HR (ang. *hazard ratio*) – hazard względny,
ICD10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems) – Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych,
ICER (ang. *cost-effectiveness incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności,
ICUR (ang. *cost-utility incremental ratio*) – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności,
IPP – inhibitory pompy protonowej
ITT (ang. *intention-to-treat*) – analiza zgodna z intencją leczenia,
j.u. – jednostki uniwersalne,
Ki67 – indeks proliferacyjny,
ln – funkcja logarytmiczna o podstawie naturalnej,
LY (ang. *life years*) – lata życia,
LYG (ang. *life years gained*) – zyskane lata życia,
LYGPF (ang. *life years gained progression free*) – zyskane lata życia wolne od progresji,
max – maksimum,
MEN1 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1,
mg – miligram,
min – minimum,
mln – milion,
MRCC (ang. *metastatic renal cell cancer*) – rak nerki z przerzutami,
MZ – Minister Zdrowia,
NANETS – North America NeuroEndocrine Tumor Society,
NCCN – National Comprehensive Cancer Network,
NCI-CTC (ang. *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*) – powszechne kryteria toksyczności Narodowego Instytutu Nowotworów ,
NET (ang. *neuroendocrine tumours*) – nowotwory neuroendokrynnie,
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia,
NHS – National Health Service,
NZMMDSA – New Zealand Medicines and Medical Devices Safety Authority,
OS (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite,
PFS (ang. *progression-free survival*) – przeżycie bez progresji,
PICOS (T) – populacja, interwencja, komparatory, wyniki efektów zdrowotnych, typ badania, okres obserwacji,
PL – placebo,
PLN – polski złoty
pNET (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*) – nowotwory neuroendokrynnie trzustki,
PP – polipeptyd trzustkowy,
PSGN – Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych,
QALY (ang. *quality-adjusted life years*) – lata życia skorygowane o jakość,
QALYG (ang. *quality-adjusted life years gained*) – zyskane lata skorygowane o jakość,
RCT (ang. *randomized controlled trial*) – badanie randomizowane,
RECIST – *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*
RPSFT – *rank-preserving structural failure time*,
S(t) – funkcja przeżycia, określająca prawdopodobieństwo dożycia do czasu t,

SMC – Scottish Medicines Consortium,
SST - somatostatyna
SUN – sunitynib,
tabl. – tabletki,
UCZ – urzędowa cena zbytu,
URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych,
VIP (ang. vasoactive intestinal peptide) – wazoaktywny peptyd jelitowy.
vs – versus,
WHO (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia,

Wykaz oznaczeń

██████████ oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

██████████ oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	8
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	10
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	11
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	12
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	16
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	16
2.5.2. Status rejestracyjny	16
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	30
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	30
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	36
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	36
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	36
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	36
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	37
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	39
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	40
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	40
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	43
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	47
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	48
4. Ocena analizy ekonomicznej	50
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	50
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	51
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	57
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	57
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	58
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	58
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	59
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	67
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	67
5. Ocena analizy wpływu na budżet	67
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	67

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	70
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	70
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	73
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	73
<hr/>	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	74
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	74
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	76
9.1. Rekomendacje kliniczne	76
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	77
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	78
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	79
11. Opinie ekspertów.....	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	84
13. Źródła.....	88
14. Załączniki	91

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

17.04.2013 r.
znak: MZA-PLA-460-15020-530/ISU/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

1. Sutent (sunitynib), kapsułki twarde 12,5 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079377
2. Sutent (sunitynib), kapsułki twarde 25 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079384

Wnioskowane wskazanie: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD 10: C25.4)

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego, executive summary

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Pfizer Polska Sp. z o.o.

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

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

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

nie dotyczy

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

W poniższej tabeli przedstawiono podmioty odpowiedzialne dla leków, które były sprawozdawane w rozliczeniach NFZ od 2010 w omawianym wskazaniu nadesłanym w trakcie prac nad niniejszym opracowaniem.

Tabela 1. Producenci potencjalnych komparatorów dla analizowanej technologii

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Podmiot odpowiedzialny/Importer równoległy
Ewerolimus*	Afinitor ¹	Novartis Europharm Limited, Wielka Brytania
	Certican (-)	Novartis Pharma GmbH, Niemcy
Fluorouracyl	5-Fluorouracil –Ebewe (bd)	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg, Austria
	Fluorouracil 1000 medac (-)	Medac Gesellschaft Fur Klinische Spezialparate Mbh, Niemcy
	Fluorouracil 500 medac (-)	
	Fluorouracil 5000 medac (-)	
	Fluorouracil Accord ²	Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania
Cisplatyna	Cisplatin –Ebewe (bd)	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg, Austria
	Cisplatin Teva (-)	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Polska
	Cisplatinum Accord (-)	Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania
Karboplatyna	Carbomedac (bd)	Medac Gesellschaft Fur Klinische Spezialparate Mbh, Niemcy
	Carboplatin Accord (-)	Accord Healthcare Ltd, Wielka Brytania
	Carboplatin Actavis (bd)	Actavis Group Ptc Ehf, Islandia
	Carboplatin Pfizer (-)	Pfizer Europe Ma Eeig, Wielka Brytania
Etopozyd	Carboplatin-Ebewe (bd)	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg, Austria
	Etoposid-Ebewe (bd)	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg, Austria
Oktreotyd (octreotidum i octreotate*)	Sandostatin (+)	Novartis Pharma GmbH, Niemcy
	Sandostatin Lar (+)	
Lanreotyd	Somatuline Autogel (+)	Beaufour Ipsen Pharma, Francja
	Somatuline PR (+)	
Gemcytabina ³	Gemcit (-)	Fresenius Kabi Polska Sp. z o.o., Polska
	Gembin (bd)	Actavis Group Ptc Ehf, Norwegia
	Gemcitabine Polfa Łódź (bd)	Zakłady Farmaceutyczne Polfa-Łódź S.A., Polska
	Gemcitabine Polpharma (-)	Zakłady Farmaceutyczne Polpharma S.A., Polska
	Gemcitabine medac (bd)	Medac Gesellschaft Fur Klinische Spezialparate Mbh, Niemcy
	Gemliquid (bd)	Ebewe Pharma GmbH Nfg. Kg, Austria
	Gemsol (bd)	
	Gitrabin (-)	Actavis Group Ptc Ehf, Norwegia
	Symtabin (bd)	Symphar Sp. z o.o., Polska
Vinkrystyna	Vincristin-Richter (bd)	Gedeon Richter Ltd., Węgry
	Vincristine Teva (bd)	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Polska

*refundacja w ramach chemioterapii niestandardowej, (-) nie zarejestrowane wskazanie, (bd) – brak danych na temat zarejestrowanego wskazania leczenia pNET lub guzów trzustki (ChPL i poszukiwano w wyszukiwarkach internetowych URPL i EMA), (+) zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki

¹ leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

² zarejestrowane wskazanie „leczenie paliatywne nowotworów złośliwych, zwłaszcza okrężnicy i piersi (...)”

³ zarejestrowane wskazanie obejmuje „leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakiem trzustki”

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 5909990079377
- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt., EAN 5909990079384

w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 17 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15020-2/MA/13 (data wpływu do AOTM 17 kwietnia 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

Jako uzasadnienie wniosku przekazano m.in. komplet analiz farmakoekonomicznych:

- ██████████ Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
- ██████████ Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
- ██████████ Sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków 2012
- ██████████ Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego. Instytut Arcana. Kraków grudzień 2012
- ██████████ 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. Instytut Arcana. Kraków 2012.

Pismem z dnia 30 kwietnia 2013 r. znak: AOTM-OT-4351-5(4)/MPa/2013, Agencja przekazała Ministerstwu Zdrowia informację o niezgodnościach przedłożonych wraz z wnioskiem analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 69 poz. 388).

Pismem MZ-PLR-460-17945-8/MG/13 Ministerstwo Zdrowia zwróciło się do podmiotu odpowiedzialnego firmy Pfizer Poland Sp. z o.o. (strona reprezentowana przez Panią Małgorzatę Okupny) z prośbą o uzupełnienie stwierdzonych niezgodności tak aby spełnić wymagania zawarte w ww. rozporządzeniu.

W dniu 20 maja 2013 r. MZ pismem MZ-PLR-460-17945-9/MG/13 przekazał uzupełnienia złożone przez wnioskodawcę. Uzupełnienia przekazane przez wnioskodawcę były wyczerpujące.

Źródło: Korespondencja MZ

Podczas prac nad niniejszym raportem wykorzystano fragmenty oraz dane opracowane podczas prac nad raportem AOTM-OT-431-20/2011 *Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby* z maja 2012 roku.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Poniżej przedstawiono Rekomendację Prezesa AOTM i Stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące finansowania sunitynibu w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 2. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012</p> <p>Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r.</p>	<p>Zalecenia: RP uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p>Uzasadnienie: Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta, 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 programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Zalecenia: 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”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.</p> <p>Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</p> <p>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.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=616>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Poniżej przedstawiono Rekomendację Prezesa AOTM i Stanowisko Rady Przejrzystości dotyczące finansowania ewerolimusu w przedmiotowym wskazaniu.

Tabela 3. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012</p> <p>Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p>	<p>Zalecenia: RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie: Ewerolimus należy do nowoczesnych leków molekularnych umożliwiających celowaną terapię, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków poziom bezpieczeństwa stosowania. Ze względu na to, iż ewerolimus i jego komparator /sunitynib/ wykazują inny profil bezpieczeństwa, eksperci widzą potencjalną korzyść kliniczną dla pacjentów nietolerujących sunitynibu. W przypadku realizacji porozumienia podziału ryzyka, zaproponowanego</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska RP, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów</p>

	przez podmiot wnoszącą, stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-użyteczne i kosztowo-efektywne w odniesieniu do opcjonalnej technologii refundowanej obecnie, uwzględniającej stosowanie sunitynibu.	neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu. W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-efektywne, a w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka również kosztowo-użyteczne. Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.
--	--	---

Ponadto pismem Pana Marka Twardowskiego, Podsekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 9 grudnia 2009 r. znak: MZ-PL-460-8365-141/GB/09, zlecono przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych, tj.:

- wykorzystanie produktów leczniczych zawierających substancję czynną **octreotidum (Sandostatin[®], Sandostatin Lar[®])** w leczeniu hormonalnie czynnych guzów żołądka, jelit i trzustki na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych;
- wykorzystanie produktu leczniczego zawierającego substancję czynną **lanreotidum (Somatuline Autogel[®])** w leczeniu guzów neuroendokrynnych na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Pismem Pana Jakuba Szulca Sekretarza Ministerstwa Zdrowia z dnia 18 kwietnia 2012 r. znak: MZ-PL-460-14444-3/GB/12, MZ wycofano zlecenia dotyczące obu ww. substancji.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Nowotwory neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe – GEP-NEN *gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms*) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki.

Guzy neuroendokrynnego trzustki (pNET; dawniej wyspiaki) należą do nowotworów rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego. Razem z guzami neuroendokrynnymi innych narządów, przede wszystkim układu pokarmowego zaliczane są do żołądkowo-jelitowo-trzustkowych guzów neuroendokrynnych (GEP-NET). pNET są chorobą rzadką stanowiącą 4% wszystkich NET.

Tabela 4. Klasyfikacja WHO z 2010 r. i histologiczny stopień dojrzałości poszczególnych typów nowotworów [źródło: NANETS Klimstra 2010, Hubalewska 2011]

Podział NET wg WHO	Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości	Zróżnicowanie NET	Stopień złośliwości
guzy neuroendokrynnego G1	(G1) liczba figur podziału <2/10 dpw lub Ki67=2%	wysoko zróżnicowane	niski
guzy neuroendokrynnego G2	(G2) liczba figur podziału >2<10/10 dpw lub Ki67=3-20%		średni
raki neuroendokrynnego, typu wielko- lub drobnokomórkowego	(G3) liczba figur podziału >20/10 dpw lub Ki67>20%	nisko zróżnicowane	wysoki
raki mieszane gruczolowo-endokrynnego	-	-	-
zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe	-	-	-

dpw – duże pole widzenia (10 dpw = 2mm²), Ki67 – indeks proliferacyjny, badany ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1.

Epidemiologia

Zapadalność na pNET wynosi od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Wg amerykańskich wytycznych NCCN z 2012 r. szczyt zachorowalności przypada pomiędzy 40 a 69 rokiem życia, a znaczącą liczbę pacjentów diagnozuje się przed 35 rokiem życia. Na podstawie danych z amerykańskiej bazy SEER (1973-2000 r.) zapadalność kształtuje się na poziomie 1,8 kobiet/milion/rok i 2,6 mężczyzn/milion/rok.

Klasyfikacja

Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (niewytwarzające hormonów) [patrz tab. 3]. Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane, wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. W guzach wysoko zróżnicowanych przebieg złośliwy jest najczęstszy w przypadku guza gastrynowego (*gastrinoma*), o czym świadczy wyłącznie obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby przy braku cech histologicznej złośliwości. W trzustce dopiero średnica guza > 2 cm wiąże się ze znacznym ryzykiem złośliwości.

Diagnostyka i objawy: objawy podmiotowe i przedmiotowe (wywołane nadmiarem wydzielanego hormonu, przy braku czynności hormonalnej często długi czas bezobjawowy); badania laboratoryjne (oznaczenie w osoczu lub surowicy hormonów lub ich prekursorów oraz innych markerów, tj. stężenie chromograniny A, próby czynnościowe), badania obrazowe (ultrasonografia przezbrzuszną, śródoperacyjną i endoskopową, spiralna tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, pozytonowa emisyjna tomografia komputerowa, somatostatynowa scyntygrafia receptorowa), badania morfologiczne.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie guzów neuroendokrynnych zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekrecji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

Podstawowe informacje na temat leczenia neuroendokrynnych guzów trzustki zebrano w poniższej tabeli.

Tabela 5. Kliniczny podział neuroendokrynnych guzów trzustki, epidemiologia, objawy, rozpoznanie i leczenie

Rodzaj guza	Guz insulinowy	Guz gastrynowy	Guz glukagonowy	Guz wydzielający VIP	Guz somatostatynowy	Guzy pNET nieczynne hormonalnie
Definicja i patogeneza	Wywodzi się z komórek B wysp trzustkowych, wytwarza insulinę, której nadmiar powoduje hipoglikemię.	Wywodzi się z komórek wydzielających gastrynę. Może wydzielać także ACTH.	Wywodzi się z komórek A trzustki i wydziela w nadmiarze glukagon. Może wydzielać także VIP.	Wydziela VIP, większość guzów wydziela także: gastrynę, neurotensyny, PP i żołądkowy peptyd jelitowy.	Wydziela somatostatynę. Guz trzustki może wydzielać inne peptydy aktywne hormonalnie.	Wydziela nieaktywne biologicznie hormony oraz współwydziela inhibitory hormonów lub zmniejsza liczbę receptorów obwodowych.
Epidemiologia	Najczęstszy pNET (25%). Zapadalność to: 1-2/mln/rok . W 90% to guz pojedynczy, mały (<2 cm), dobrze unaczyniony i otorbiony, w podobnym odsetku zlokalizowany w głowie, trzonie i ogonie trzustki. Ok. 10% to guzy wieloogniskowe, a 8-10% ma złośliwy przebieg, z objawami inwazji lokalnej i przerzutami do węzłów przyaortalnych oraz wątroby. W 4-8% przypadków występuje MEN1, guzy często są wtedy wieloogniskowe i w ok. 25% złośliwe.	To drugi co do częstości występowania pNET (10-15%). Zapadalność to: 1-2/mln/rok . Lokalizuje się w głowie trzustki, częściej jednak w dwunastnicy. Są zwykle małe (<1cm), wieloogniskowe i często stanowią składową MEN1. Ok. 60% ma przebieg złośliwy, z przerzutami do węzłów chłonnych i wątroby (61% guzów o średnicy ≥ 3 cm, 28% guzów < 3 cm).	Stanowi 1,2% wszystkich pNET. Zapadalność to: 0,5-1/10 mln/rok . Należy do dużych guzów (średnica nawet >6cm), lokalizuje się często w ogonie (50%) i głowie (22%) trzustki, sporadycznie w dwunastnicy. Najczęściej jest guzem pojedynczym. W 80% to guz złośliwy, często rozpoznawany w momencie przerzutów do wątroby, a w 5-17% jest objawem MEN1.	Rzadki pNET (1,4%). Zapadalność to: 1/10 mln/rok . Najczęstsza lokalizacja to ogon trzustki (ok. 90%), a także nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, śródpiersie, płuca, jelito cienkie, układ nerwowy. W 50% przypadków guz jest złośliwy i daje przerzuty głównie do wątroby.	Stanowi ok. 1% GEP. Zapadalność to: 1/40 mln/rok . W ok. 50% przypadków występuje w trzustce, poza tym w dwunastnicy, jelicie grubym. W 4-10% przypadków jest objawem MEN1, a w 70% jest złośliwy, ale pomimo przerzutów czas przeżycia jest stosunkowo długi. W chwili rozpoznania mają duże rozmiary (średnica ok. 5 cm).	Stanowią od 1/3 do >1/2 wszystkich guzów trzustki, z czego 2/3 daje przerzuty. Zapadalność to: 1-2/mln /rok .
Obraz kliniczny	Hipoglikemia samoistna, po wysiłku fizycznym, lub przedłużającym się głodowaniu. Objawy neuroglikopenii mogą przypominać upojenie a alkoholowe albo przebiegać podobnie jak napad padaczki. Objawy kliniczne układają się w tzw. triadę Whipple'a i ustępują po podaniu węglowodanów.	Zespół Zollingera i Ellisona (objawy choroby wrzodowej wraz z powikłaniami, tzn. perforacjami i krwotokami, ponadto biegunki, bóle brzucha) ma ok. 47% chorych; wyprzedzają one średnio o 5-7,2 roku rozpoznanie tego rodzaju guza.	Cukrzyca o łagodnym przebiegu, ubytek masy ciała, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, biegunki i niedokrwistość normo barwn kowa, pełzający rumień nekrotyczny (występuje niemal zawsze). Mniej typowe: zakrzepica żył, zatorowość płucna, psychozy, depresja, hipoalbuminemia, niedobór aminokwasów i hipocholesterolemia.	Zespół Verner'a i Morrisona: bardzo obfite wodniste biegunki, które nie ustępują po głodzeniu (w 53% są przerywane, w 47% stałe) i prowadzą do znacznego odwodnienia, hipochlorhydrii, hipokaliemii z zaburzeniami rytmu serca i astenią, kwasicy wskutek utraty węglowodanów (rzadko spotykana kwasica hipochloremiczna). Mniej typowe: hiperkalcemia, rumień wywołany bezpośrednim działaniem VIP na naczynia krwionośne (20%), upośledzona tolerancja glukozy i łagodna cukrzyca.	Objawy są związane z masą guza. „ Zespół hamowania ” występuje (somatostatyna hamuje czynności zewnątrz- i wewnątrzwydzielnicze przewodu pokarmowego) u 19% chorych: łagodna cukrzyca , kamica pęcherzyka żółciowego, biegunka, stolce tłuszczowe i achlorhydria. Przy rozsiewie może pojawić się: ból brzucha, utrata masy ciała i niedokrwistość. W guzach dwunastnicy i trzustki: zespół von Recklinghausena (nerwiakowłókniakowatość typu 1). Niekiedy niedrożność i krwawienia z przewodu pokarmowego.	Objawy zależą od wielkości guza i obecności przerzutów. Ból brzucha, wyczuwalny guz, ubytek masy ciała, żółtaczk mechaniczna.

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Rozpoznanie	Zmniejszone stężenie glukozy w osoczu <2,2 mmo/l (40 mg/dl), nieanalogicznie duże stężenie insuliny >36 pmol/l (6µU/ml) oraz stężenie peptydu C >200 pmpl/l. Markerem nieswoistym jest chromogranina B. Próba głodowa, w przypadku wątpliwości oznaczenie proinsuliny. Gdy guz nie jest widoczny w badaniach obrazowych – selektywna arteriografia lub selektywna tętnicza symulacja glukonianem wapnia.	Zwiększone stężenie gastryny i pH soku żołądkowego.	Zwiększone stężenie glukagonu w osoczu i obecność guza trzustki. Można także stwierdzić zwiększone stężenie PP, gastryny, VIP i insuliny w surowicy oraz 5-HIAA w moczu.	Zwiększone stężenie VIP w osoczu i obecność guza trzustki. W okresach bezobjawowych stężenie VIP w osoczu może być prawidłowe, dlatego badanie należy powtórzyć podczas biegunki. Można stwierdzić także zwiększone stężenie ww. peptydów w osoczu.	Zwiększone stężenie somatostatyny w osoczu przy obecnym guzie trzustki lub dwunastnicy. Duże znaczenie lokalizacyjne ma gastroduodenoskopia i kolonoskopia.	Badania immunohistologiczne wykazują obecność PP, insuliny, glukagonu bądź somatostatyny. W nisko zróżnicowanych guzach stwierdza się obecność „klasycznych” markerów immunohistochemicznych, tj.: chromogranina A i synoptofizyna. Wykazanie guza trzustkowego, niekiedy także przerzutów.
Leczenie	Operacyjne: wycięcie guza Objawowe: podanie glukozy, diazoksyd, blokery kanału wapniowego, glikokortykosteroidy. W ciężkich przypadkach gl kokortykosteroidy i rekombinowany ludzki hormon wzrostu.	Przeciwwydzielnicze: pantoprazol, lanzoprazol. Operacyjne: po usunięciu guza u ok. 50% chorych stan jest dobry przez wiele lat. Nie ma skutecznej metody leczenia chorych z licznymi przerzutami guza gastrynowego.	Operacyjne. W guzach mających receptory somatostatynowe, analogi somatostatyny mogą hamować postęp choroby i hamować objawy skórne.	Operacyjne. Nowotwory zaawansowane leczy się streptozotocyną, 5-fluorouracylem i doksorubicyną. Należy stosować analogi somatostatyny (Operacyjne. Leczenie objawowe jest mało skuteczne	Operacyjne. W fazie rozsiewu rozważa się chemioterapię, leczenie izotopowe lub inne paliatywne metody leczenia.

VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (*vasoactive intestinal peptide*), ACTH – hormon adrenokortykotropowy, PP – polipeptyd trzustkowy, MEN1 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1, 5-HIAA – kwas 5-hydroksyindolooctowy.

Źródło: Szczeklik 2012, NANETS (Klimstra) 2010, Hubalewska 2011, PUO 2011, PSGN 2008, Ćwikła 2006.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 6. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	Sutent (sunitynib), kapsułki twarde 12,5 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079377 Sutent (sunityn b), kapsułki twarde 25 mg, 28 szt. kod EAN 5909990079384
Substancja czynna	sunitynib
Droga podania	doustna
Mechanizm działania	Sunityn b hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunityn b został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

Źródło: ChPL_Sutent

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 7. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 19 lipca 2006 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 9 stycznia 2012 r.
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	29.11.2010 r. EMA wydała decyzję EMEA/H/C/687/III/21 o rozszerzeniu zarejestrowanych wskazań o leczenie wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. 20.05.2011 r. FDA zaaprobowała stosowanie sunityn bu (Sutent®) w leczeniu progresyjnego, wysokozróżnicowanego guza neuroendokrynnego trzustki (pNET)
Wnioskowane wskazanie	Leczenie wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (zgodnie ze złożonym Wnioskiem o objęcie refundacją, o ustalenie ceny, o wykreślenie z wykazów leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobu medycznego)
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	W przypadku pNET, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. W przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym pNET wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerwy w podawaniu produktu.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. GIST, Gastrointestinal stromal tumour) - SUTENT jest wskazany w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję. Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami (ang. MRCC, Metastatic renal cell carcinoma) - SUTENT jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą
Lek sierocy (TAK/NIE)	-

Źródło: wniosek podmiotu, ChPL_Sutent,

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000687/human_med_001069.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 (data dostępu 07.06.2013 r.)

<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm256499.htm> (data dostępu 19.06.2013 r.)

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 8. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	bezpłatnie
Grupa limitowa	1079.0 Sunitynib

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 9. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	LECZENIE WYSOKO ZRÓŻNICOWANEGO NOWOTWORU NEUROENDOKRYNNEGO TRZUSTKI (ICD-10: C25.4)
Cel programu	-
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) wiek powyżej 18 lat; 2) potwierdzone patomorfologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego (stoper G1 lub G2) nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 roku) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami; 3) udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (<i>the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>); 4) możliwość obiektywnej oceny wielkości zmian w badaniach obrazowych metodą KT lub MR z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia zmian w układzie kostnym przy użyciu konwencjonalnej rentgenografii (RTG) lub MR; 5) sprawność w stopniach 0 lub 1 według skali ECOG (<i>Eastern Cooperative Oncology Group</i>); 6) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią; 8) prawidłowa czynność narządów określona na podstawie badań laboratoryjnych krwi: <ol style="list-style-type: none"> a) wyniki badań czynności wątroby: <ul style="list-style-type: none"> - stężenie bilirubiny całkowitej nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta), - aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nieprzekraczające 5-krotnie górnej granicy normy; b) stężenie kreatyniny nieprzekraczające 2-krotnie górnej granicy normy; c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: <ul style="list-style-type: none"> - liczba płytek krwi większa lub równa $10^5/\text{mm}^3$, - bezwzględna liczba granulocytów obojętnochłonnych większa lub równa $1500/\text{mm}^3$, - stężenie hemoglobiny większe lub równe 9,0 g/dl; 9) czynność tarczycy prawidłowa lub wyrównana farmakologicznie; 10) nieobecność niekontrolowanych chorób układu sercowo-naczyniowego. <p>Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.</p>
Kryteria wyłączenia z programu	<ol style="list-style-type: none"> 1) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku; 2) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; 3) nawracająca lub nieakceptowana toksyczność powyżej 3 stopnia według skali WHO; 4) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'ego; 5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia; 6) istotne pogorszenie jakości życia w trakcie stosowania leku.
Dawkowanie i sposób podawania	Zalecana dawka sunitynibu wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Możliwe jest stopniowe dokonywanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji.
Monitorowanie leczenia	Monitorowanie leczenia Badania wykonywane co 6 tygodni: <ol style="list-style-type: none"> 1) morfologia krwi z rozmazem; 2) oznaczenie stężenia hemoglobiny;

	3) oznaczenie stężenia kreatyniny; 4) oznaczenie stężenia bilirubiny; 5) oznaczenie aktywności aminotransferazy alaninowej; 6) oznaczenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej; 7) oznaczenie aktywności fosfatazy alkalicznej. 8) EKG. Badania wykonywane nie rzadziej niż co 12 tygodni: 1) badanie KT lub MR odpowiedniego obszaru; 2) badanie RTG klatki piersiowej - jeżeli nie jest wykonywane badanie KT; 3) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych. Ww. badania obrazowe wykonuje się również w chwili wyłączenia z programu, o ile wyłączenie nie nastąpiło z powodu udokumentowanej progresji choroby. Wykonane badania obrazowe muszą umożliwić obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie. Ocena odpowiedzi na leczenie powinna być przeprowadzana zgodnie z kryteriami RECIST lub CHOI.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.

Źródło: Korespondencja MZ, wnioski podmiotu

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia w dniach 05-06.06.2013, z użyciem słów kluczowych *neuroendocrine tumor, pancreas, pancreatic cancer/tumor*.

W wyniku przeglądu odnaleziono osiem rekomendacji klinicznych. Na podstawie danych przedstawionych w poniższej tabeli można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie ma terapia z użyciem:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd);
- analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177;
- chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna);
- interferonu alfa;
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus;
- nowych chemioterapeutyków: temozolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna,
- selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowaną 90Y-mikrosferami.

Tabela 10. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki*

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
UK oraz Irlandia	The United Kingdom and Ireland Neuroendocrine Tumor Society UKINETS 2011	<p>Wybór leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi/przerzutowymi pNET jest uwarunkowany objawami, stadium zaawansowania choroby, stopniem przyjmowania radionuklidów oraz cechami histologicznymi nowotworu – (poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C[^]).</p> <p>Obejmuje zastosowanie takich terapii, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi SST, bioterapia, celowana terapia radionuklidami, lokalna terapia (włączając ablację, embolizację i chemoembolizację) i chemioterapia – poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C; • teleterapia – możliwe uśmierzenie bólu kości (przerzuty) – poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C; • chemioterapia – poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; • możliwość zastosowania sunitynibu lub ewerolimusu u pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub przerzutowymi) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją choroby potwierdzoną radiologicznie w okresie 12 miesięcy - poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; <p>Jeśli to możliwe, pacjenci powinni brać udział w formalnych próbach klinicznych z użyciem nowych leków - poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C.</p>
Europa	The European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS 2012a/ENETS 2012b)	<p>1) Bioterapia wskazana jest u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii: leczenie analogami SST (oktreotyd podskórnie przez kilka dni w dawce 100-600 µg/d w 2-4 podzielonych dawkach, a następnie oktreotyd LAR domięśniowo 10-30 mg (Lanreotyd Autogel – 60-120 mg) co 3-4 tyg.) - postępujące zmiany nowotworowe z wolnym indeksem proliferacyjnym; mniej efektów ubocznych niż przy zastosowaniu interferonu alfa; • interferon alfa (IFN-alfa2A (Roferon® i IFN-alfa2B (IntronA®) w iniekcjach podskórnych w dawkach 3-9 MU co drugi dzień, standardowo 3-5 MU); kombinacja analogami SST + interferonem alfa nie zwiększa skuteczności leczenia; • próba zastosowania ostatnio odkrytych inh bitorów kinazy tyrozynowej, angiogenezy i mTOR. <p>2) Chemioterapia zalecana jest w postępujących wysoko zróżnicowanych pNET, po nieskutecznej bioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna (0,5 g/m² przez 5 dni co 6 tyg.) + 5-FU (400 mg/m² przez 5 dni co 6 tyg.) i/lub doksorubicyna (50 mg/m² w dniach 1 i 22) - guzy z wolnym indeksem proliferacyjnym, Ki-67<20%; • dakarbazyna (650 mg/m² przez 60-90 min. co 4 tyg, lub 200-250 mg/m² przez 30-60 min. co 3 tyg.) – złośliwe pNET, gdy bioterapia i kombinacja z streptozocyną zawiodły. <p>3) Nowe chemioterapeutyki wchodzące w użycie: temozolomid, oksaliplatyna i kapecytabina.</p> <p>4) Terapia radioizotopowa z użyciem analogów SST ([⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3] oktreotyd lub [¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3] oktreatat) jest stosowana u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET z wysoką gęstością receptora somatostatynowego.</p> <p>5) Nowe opcje terapeutyczne – ewerolimus i sunitynib – u pacjentów nieoperacyjnych z progresją pNET jako alternatywa (pierwsza linia leczenia w wybranych przypadkach) lub po chemioterapii opartej na streptozocynie.</p> <p>Na podstawie rekomendacji ENETS 2012 należy wnioskować, iż sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii.</p>
USA	The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2013)	<p>Chemioterapia systemowa (doksorubicyna, streptozocyna, 5-FU, temozolomid, dakarbazyna) jest rekomendowana u pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby i płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna + doksorubicyna (69% obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki) – siła dowodów: 2A^{^^}; • 5-FU + streptozocyna +doksorubicyna (39% pacjentów - obiektywna odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • dakarbazyna (34% pacjentów – odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • doustnie podany temozolomid i talidomid – użyteczny u wielu pacjentów z złośliwymi zmianami– siła dowodów: 2A; • chemioterapia oparta na temozolomidzie – przedmiot badań u niewielkiej liczby pacjentów z pNET– siła dowodów: 2A;

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

		<ul style="list-style-type: none"> temozolomid (150 mg/m² przez 7 dni co 2 tyg.) + talidomid (50-400 mg/d) – 45% odpowiedzi na leczenie pNET z przerzutami (badanie II fazy). <p>Bioterapie z zastosowaniem inh bitorów VEGF i mTOR będące przedmiotem badań wykazały działanie u pacjentów z zaawansowanym pNET (terapia systemowa): sunitynib (kategoria 2B) – badanie fazy III; ewerolimus (kategoria 2B) – badanie fazy II.</p> <p>W przypadku przerzutów do kości, którym towarzyszy ból rozważa się: systemową chemioterapię – siła dowodów: 2A; radioterapia z lub bez bisfosfonianów (kategoria 2A dla objawowej i 2B dla bezobjawowej choroby).</p> <p>Próby kliniczne są opcją dla wszystkich pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami.</p> <p>W oparciu o rekomendacje NCCN sunitynib w dawce 37,5 mg/d jest jedną z opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu miejscowo regionalnego nieoperacyjnego i/lub z odległymi przerzutami pNET w przypadku wystąpienia objawów, klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby (kategoria rekomendacji: 2A – stosowanie interwencji jest odpowiednie).</p>
Francja	FFCD 2011#	<p>W leczeniu wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (> 30-50%) i/lub z przerzutami do kości zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none"> I linia leczenia: punktem odniesienia jest terapia łączona adriamycyną+streptozocyną, jednakże ze względu na jego toksyczność, niektórzy eksperci zalecają inne terapie w I linii leczenia: dakarbazynę w połączeniu z/bez 5FU, temozolomid w połączeniu z/bez 5FU lub oksalipatynę (FOLFOX). II linia leczenia: Sunitynib (37,5 mg/dzień) lub ewerolimus (10 mg/dzień) oraz chemoembolizację.
Kraje nordyckie	Nordic Guidelines (NG 2010)	<p>U pacjentów z nieoperacyjnymi/ przerzutowymi pNET w leczeniu pierwszego rzutu (70% wskaźnik odpowiedzi) stosowana jest chemioterapia z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> streptozocyny (początkowo 500 mg/m² 1-5 dni, a następnie 1000 mg/m² co 3 tyg.) + 5-FU (bolus 400 mg/m² 1-3 dni, a następnie 400 mg/m² co 3 tyg.), przy dobrej odpowiedzi można po roku wydłużyć interwał do 4 tyg.; 5-FU podawany, gdy liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; 5-FU może być zastąpiony doksorubicyną (40 mg/m² w 3 dni), gdy Ki-67 wyższy; <p>W terapii drugiej lub trzeciej linii (20-30% wskaźnik odpowiedzi), możliwość zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> temozolomidu w monoterapii lub temozolomid (150 – 200 mg/m² w dniach 10-14) + kapecytabina (1500 mg w dniach 1-14) w schemacie 4 tyg. <p>Dodatkowo, zewnętrzna radioterapia – skutecznie zmniejsza ból z przerzutów do kości.</p> <p>Stereotaktyczna radioterapia ciała – opcja dla nieoperacyjnych przerzutów do wątroby.</p> <p>Stereotaktyczna radioterapia lub użycie „gamma-knife” – nieoperacyjne przerzuty do mózgu.</p> <p>Bioterapie stosowane są u pacjentów z nieoperacyjnymi/z przerzutami pNET przy udziale takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> interferon alfa (Intron-A, Roferon lub Peg-Introna, Pegasys) – indywidualnie dostosowane dawki zależne od efektów ubocznych (3-5 mln j podskórną 3-5 razy w tyg.) – guzy niezależnie od złośliwości z niskim indeksem proliferacyjnym < 2%; interferon alfa + analogi SST (brak dowodów na korzyść odnośnie przeżytych pacjentów); analogi SST (oktreotyd – krótko działająca Sandostatyna i długo działająca Sandostatyna LAR, Lanreotyd PR i Lanreotyd Autogel)- dawka początkowa 2-3 podskórne iniekcje 100 µg krótko działającego analogu oktreotydu (gdy działania niepożądane to koniec leczenia), następnie oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg/4 tyg., ewentualnie Lanreotyd Autogel 90-120 mg/4 tyg. (można skrócić interwał do 3 tyg.); w przypadku tendencji do progresji guza – zwiększenie dawki do 60 mg/3-4 tyg. (oktreotyd LAR) lub 240 mg/3-4 tyg. (Lanreotyd Autogel); rzadko (preferowane krótkie działanie) – 100-1000 µg. <p>Nowa terapia drugiej i trzeciej linii w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi pNET:</p> <ul style="list-style-type: none"> ewerolimus doustny inhibitor mTOR po braku odpowiedzi na systemową chemioterapię w monoterapii lub z oktreotydem LAR; sunitynib. <p>Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST - leczenie drugiej linii pacjentów z zaawansowanymi pNET (najczęściej ⁹⁰Y-DOTATOC lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE).</p>
Europa	The European Society for Medical Oncology** (ESMO 2010/2012)	<p>U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET (WHO 1-2; Ki-67: 3%-20%) zalecane jest zastosowanie chemioterapii z udziałem takich leków jak: streptozocyna + 5-FU/doksorubicyna (wskaźnik odpowiedzi ok. 30%); temozolomid lub temozolomid + kapecytabina (wskaźnik odpowiedzi 35%-40%); streptozocyna + ewerolimus; analogi SST do kontroli objawów (VIP-oma i glukagonoma).</p> <p>Bioterapie stosowane są u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET, gdy spełnione są warunki: grupa 1 wg WHO; Ki-67 < 2%: analogi SST (efekt antyproliferacyjny w guzach czynnych i nieczynnych hormonalnie; siła dowodów: II, B); interferon alfa (reguluje wiele receptorów somatostatynowych typu 2; siła dowodów: III, B); analogi</p>

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

		SST + interferon alfa; analogi SST + everolimus; analogi SST + bewacizumab; analogi SST + sunitynib. Zgodnie z przedstawionym algorytmem leczenia sunitynib i everolimus stosuje się u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67: 2%-20%. Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST (90Y-DOTATOC-oktreotyd lub 177Lu-DOTA-oktreotat) to opcja dla pacjentów z silną ekspresją receptorów SST w badaniu scyntygraficznym (siła dowodów: III, B).
USA	The North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS 2010)	U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi zaawansowanymi pNET zalecane jest zastosowanie: 1) chemioterapii z użyciem takich leków jak: streptozocyna + doksorubicyna; streptozocyna + fluorouracyl; streptozocyna + doksorubicyna + fluorouracyl. 2) bioterapii: analogi somatostatyny (+ interferon alfa) – cytostatyczny efekt u 40% – 70% pacjentów, redukcja guza u < 15% pacjentów przy użyciu obu bioterapeutyków; 3) nowatorskich terapii z udziałem chemioterapeutyków: temozolomid (34% pacjentów wskaźnik odpowiedzi na leczenie porównywalny z terapią streptozocyną) lub temozolomid + kapecytabina; inhibitorów VEGF (bewacizumab, sunitynib, sorafenib) w złośliwych pNET; leczenie sunitynibem znacząco wydłużyło czas do progresji (TTP) nowotworu i zwiększyło liczbę przeżyć w porównaniu do placebo; inh bitorów mTOR (everolimus) – wykazał aktywność w leczeniu.
Polska	PSGN 2008	W leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP NET) zaleca się zastosowanie między innymi: •analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych; •analogów somatostatyny znakowanych ¹¹¹ In-90 i ¹⁷⁷ Lu-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (Grade C); •chemioterapii w leczeniu m.in. progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym oraz progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub biologicznym; •interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET); •wielokinasowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitynib, sorafenib, temsirolimus jest obiecujące, ale wymaga potwierdzenia (wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają everolimusu).

* Powyższa tabela nie uwzględnia farmakoterapii objawowej pNET, w której przyjęto stosować inhibitory pompy protonowej (gastrinoma) oraz diazoksyd (insulinoma);

^Skala oceny rekomendacji zgodnie z *Oxford Centre for Evidence-based Medicine's Level of Evidence Grades of recommendations*, A – dobre dowody naukowe sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem, lekarze powinni przedyskutować opcję terapeutyczną z pacjentem. C – zadowalające dowody naukowe, jednakże zbliżony bilans korzyści klinicznych oraz ryzyka nie pozwala na ydanie rekomendacji. Lekarze powinni brać pod uwagę tę opcję terapeutyczną w indywidualnych przypadkach.

^^ Skala oceny rekomendacji zgodnie z NCCN 2010. Kategoria 2A – na podstawie niższych dowodów naukowych; nie osiągnięto jednolitego konsensusu, że stosowanie interwencji jest odpowiednie, 2B - na podstawie niższych dowodów naukowych; osiągnięto jednolity konsensus, że stosowanie interwencji jest odpowiednie

** Siła dowodów (od I do V) oraz skala rekomendacji (A, B, C, D) została przedstawiona w oparciu o dane ASCO: the American Society of Clinical Oncology; pNET – nowotwory neuroendokrynnego trzustki; SST - somatostatyna; mTOR – cel rapamycyny u ssaków; FU - fluorouracyl; pts – pacjenci;

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

W poniższej tabeli przedstawiono także interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu w opiniach ekspertów klinicznych.

Tabela 11. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDAKTOWANE]	„Przede wszystkim analogi SST. Ponadto terapia radioizotopowa (jeśli guz wykazuje ekspresję receptorów SST).”	„Nie ma takiej technologii. Zastosowanie sunitynibu jest wskazane w przypadku nieskuteczności innych metod terapeutycznych.”	„Najtańszą technologią jest leczenie chirurgiczne i analogi SST, jednakże w guzach nieoperacyjnych i/lub opornych na SST najtańszą technologią będzie sunitynib.”	„Wydaje się, że dla chorych z nowotworami neuroendokrynnymi nieoperacyjnymi i/lub opornymi na SST podawanie sunitynibu będzie skuteczną terapią, pozwalającą zahamować postęp choroby.” (na podst. <i>Raymond 2011</i>)	Brak opinii
[REDAKTOWANE]	Brak opinii	„Leczenie sunitynibem nie zastępuje innych terapii, jest natomiast opcją terapeutyczną w czasie progresji choroby, najczęściej po wykorzystaniu innych metod leczenia.”	Brak opinii	W przypadku nieoperacyjnego pNET stosowane są inne metody leczenia, w tym analogi somatostatyny, terapia radioizotopowa oraz terapie celowane (między innymi sunitynib).	Brak opinii Podano referencje: <i>Raymond 2011, Kos-Kudła 2010.</i>
[REDAKTOWANE]	operacyjne: radykalne, paliatywne, cytoredukcyjne - metody lokoregionalne - metody ablacyjne (termo ablacja - częstotliwościowa - RF lub m krolawla - microwave) - zabiegi embolizacyjne (chemioembolizacja - TACE lub radioembolizacja z użyciem 90Y SIRT bioterapia: - analogi somatostatyny (AS) - interferon α - jako leczenie objawowe i przyczynowe w przypadku braku skuteczności analogów somatostatyny chemioterapia wielolekowa - obecnie utrudniony jest dostęp do streptozotocyny - lek na import docelowy i chth niestandardowa terapia radioizotopowa: peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa	Żadna z dotychczasowych technologii medycznych nie może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię, gdyż jest to jedna z opcji terapeutycznych o odmiennym mechanizmie działania u chorych, z wysokozróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki nieoperacyjnym i/ lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby. Tym bardziej, że dostęp do pozostałych możliwości terapeutycznych jest ograniczony.	Terapia analogami somatostatyny znakowane Itrrem-90 i Lutetem-177- PRRT.	„Wydaje się, że w chwili obecnej najskuteczniejszą technologią jest terapią radioizotopowa analogami somatostatyny znakowanymi Itrrem-90 i Lutetem-177 - w różnych badaniach średni czas do progresji około 40 miesięcy. Stabilizację przebiegu choroby obserwuje się u ponad 50% chorych poddanych radioterapii izotopowej, zaś regresję zmian nowotworowych u 30-50%.”	Operacyjne: a) radykalne, b) paliatywne - - cytoredukcyjne c) paliatywne -analogi somatostatyny (AS) — jako leczenie pierwszego rzutu - chemioterapia wielolekowa: chemioterapia w nowotworach neuroendokrynnych trzustki ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby. W przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki zaleca się schematy chemioterapii w oparciu o streptozotocynę doxorubicyną lub/i 5Fu - terapia radioizotopowa: analogi somatostatyny (DOTA-TOC, DOTA-TATE) znakowanych ^{90}Y lub ^{177}Lu można rozważyć w przypadku rozsiaanych NET G1 -2 zarówno czynnych, jak i nieczynnych

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

	(PRRT - Radioterapię izotopową z użyciem analogów somatostatyny (DOTATOC, DOTATATE) znakowanych ⁹⁰ Y lub ¹⁷⁷ Lu można rozważyć w przypadku rozsiaanych NET G1 lub NET G2 zarówno czynnych, jak i nieczynnych hormonalnie,				hormonalnie, leczenie ceiowne - w Polsce dostępne w chwili obecnej na wniosek o chemioterapię niestandardową Sunityn b -inhibitor wielu kiaz tyrozynowych Everolimus - inhibitor mTOR
	Stosuje się: - leczenie iniekcjami analogu somatostatyny. - chemioterapię streptozotocyną - niezarejestrowana w Polsce - z doksorubicyną lub fluorouracyłem dla oraz cisplatyna i etopozyd - leczenie izotopowe - ewerolimus - w terapii zaawansowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki.	W praktyce lekarskiej u chorych z progresją choroby wykorzystuje się po kolei przedstawione powyżej schematy postępowania. Zastosowanie sunityn bu będzie jedną z alternatyw w proponowanym postępowaniu leczniczym.	Wszystkie przedstawione powyżej sposoby postępowania mają porównywalne koszty.	Nie ma badań klinicznych opartych o zasady EBM porównujących skuteczność zastosowania przedstawionych powyżej metod leczenia. Polskie wytyczne postępowania w przypadku guzów neuroendokrynnych są sprzed 5 lat (oczekujemy na publikację tegorocznych wytycznych) i nie obejmują jeszcze zaleceń co do stosowania inhibitorów kinaz.	Wytyczne ENETS z 2012 roku w przypadku dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych progresujących po leczeniu iniekcjami analogów somatostatyny rekomendują chemioterapię z wykorzystaniem streptozotocyny (niezarejestrowana w Polsce), a w następnej kolejności leczenie inhibitorem mTOR lub sunitynibem.
	Obecnie u większości chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnego trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu stosowana jest chemioterapia (liczba chorych - około 50) lub postępowanie objawowe (około 50 chorych).	Stosowanie sunityn bu u chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnego trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu zastąpi chemioterapię.	Najtańszą technologią medyczną stosowaną u chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnego trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu jest chemioterapia.	Najsukuteczniejszą technologią medyczną stosowaną u chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnego trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu jest sunityn b.	Sunityn b u chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokrynnego trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu jest wymieniony - jedna z opcji postępowania - w opracowaniu Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego (wydanie 2013).
	Jeżeli chorzy otrzymali uprzednio analogi somatostatyny to jedyna opcja terapeutyczna pozostaje chemioterapia. Pozostałe metody leczenia są nadal leczeniem eksperymentalnym.	Żadna z dotychczasowych technologii medycznych nie może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię.	Do tej pory w Polsce nie były stosowane tego typu leki molekularnie ukierunkowane we wnioskowanym wskazaniu.	Do tej pory w Polsce nie były stosowane tego typu leki molekularnie ukierunkowane we wnioskowanym wskazaniu.	Leczenie sunityn b jest rekomendowane w wytycznych europejskich (EMA) i amerykańskich (FDA) w leczeniu wysokozróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r. we wskazaniu nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki (ICD 10: C24.5) refundowane są także: cyklofosfamid, dakarbazyna, ifosfamid, mitomycyna, oksaliplatyna, vinblastyna, vinorelbina i doksorubicyna. Nie mniej jednak, leki te nie były sprawozdawane w rozliczeniach NFZ od 2010 w omawianym wskazaniu, w związku czym pominięto je w powyższej tabeli. Ponadto, zgodnie z danymi otrzymanymi od NFZ w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej w omawianym wskazaniu refundowane są również: everolimus, octreotate oraz sunitynib.

Tabela 12. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: chemioterapia										
Cisplatyna	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	9,57	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,9	22,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,07	40,07	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	71,55	71,55	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,16	9,16	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,63	36,63	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,98	70,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Etopozyd	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	16,03	11,45	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,9	22,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,79	45,79	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	91,58	91,58	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Fluorouracyl	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	76,7	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,3	19,3	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,44	15,44	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	8,01	7,72	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	77,22	77,22	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,74	3,74	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,78	7,72	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	15	15	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	74,47	74,47	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Gemcytabina	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,61	20,61	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	76,7	76,7	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	148,82	148,82	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	180,73	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,99	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	493,13	522,72	219,8	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,98	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,95	67,95	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polpharma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990697069	1020.0, Gemcitabinum	52,92	56,1	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine Polpharma, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol. a 50 ml	5909990697076	1020.0, Gemcitabinum	264,6	280,48	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990766390	1020.0, Gemcitabinum	32,4	34,34	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990766406	1020.0, Gemcitabinum	108	114,48	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemcitabine medac, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990766437	1020.0, Gemcitabinum	162	171,72	164,85	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	54	57,24	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990770069	1020.0, Gemcitabinum	135	143,1	54,95	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	270	286,2	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	54	57,24	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	270	286,2	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	540	572,4	219,8	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 0,2 g	5909990714612	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,99	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 1g	5909990783434	1020.0, Gemcitabinum	170,5	180,73	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Gitabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990783441	1020.0, Gemcitabinum	341	361,46	219,8	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 0,2 g	5909990828128	1020.0, Gemcitabinum	43,2	45,79	21,98	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Symtabin, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	5 fiol. a 0,2g	5909990828142	1020.0, Gemcitabinum	216	228,96	109,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Karboplatyna	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	20,03	16,6	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44,41	44,41	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	108,18	108,18	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	204,92	199,24	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,04	16,6	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	58,32	61,82	49,81	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	168,48	178,59	149,43	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	194,4	206,06	199,24	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	286,2	286,2	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,81	49,81	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	131,33	131,33	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	172,8	183,17	149,43	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	19,44	20,61	16,6	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,79	45,79	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	216	228,96	199,24	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,33	16,6	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,42	44,42	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	108,43	108,43	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Lanreotyd	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	2148,12	2277,01	2277,01	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2703,73	2865,95	2865,95	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3604,62	3820,9	3820,9	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz a 0,5 ml	5909991094614	1026.0, analogi somatostatyny	4514,86	4785,75	4785,75	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Limit finansowania (PLN)	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Oktreotyd	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	37,8	40,07	40,07	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	48,6	51,52	51,52	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5555,71	5555,71	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3763,04	3988,82	3988,82	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2306,88	2445,29	2445,29	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
Vinkrystyna	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	274,75	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,76	27,76	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	133,25	133,25	m.in. nowotwór części wewnątrzwydzielniczej trzustki	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 kwietnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2013 r.

<http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=31839>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla stosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w analizie wnioskodawcy wskazano jedynie BSC. Kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór każdego z komparatorów, wraz z komentarzem Agencji przedstawia Tabela 13.”

Tabela 13. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
Komparator 1 BSC – najlepsze leczenie wspomagające, w skład którego wchodzi: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne, bifosfoniary, radioterapia paliatywna, hospitalizacja.	<p>„Rozpatrywanymi na etapie APD technologiami alternatywnymi dla ocenianej interwencji są również: ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane ltreem-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.”</p> <ul style="list-style-type: none"> • Chemioterapia nie ma zarejestrowanych wskazań w leczeniu pNET w Polsce. • Ponadto, analogii somatostatyny, interferon alfa i chemioterapia (potencjalne komparatory) mają inne drogi podania niż sunitynib. • Mając na uwadze powyższe 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. • Zaznaczono także, że wnioskodawca nie posiadał informacji o refundacji ewerolimusu oraz analogów somatostatyny znakowanych ltreem-90 i Lutetem-177 w Polsce. 	<p>W nawiązaniu do danych NFZ otrzymanych w toku prac nad opracowaniem można stwierdzić, że przedmiotowym wskazaniu w Polsce stosowane były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondasteron), ewerolimus, sunitynib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny).</p> <p>W opinii 4 z 6 ekspertów, którzy przekazali AOTM opinie stwierdzono, że sunityn b nie zastępuje innych terapii – jest wskazany w przypadku nieskuteczności innych metod terapeutycznych. Pozostali 2 eksperci stwierdzili, że technologią, która zostanie zastąpiona przez sunitynib będzie chemioterapia lub wszystkie terapie wykorzystywane u chorych z progresją choroby.</p> <p>W świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu, analogów somatostatyny oraz wyżej wymienionej chemioterapii jako potencjalnych komparatorów dla sunitynibu finansowanych w Polsce.</p>

Źródło: APD

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono wyszukiwanie i selekcję badań wtórnych. Przeszukano bazy: *Cochrane*, *CRD*, *NICE*, *Medline* oraz *EMBASE*. Kryteria włączenia przeglądów systematycznych dotyczących skuteczność były zgodne ze schematem PICO, natomiast przeglądy systematyczne włączone do dodatkowej oceny bezpieczeństwa mogły dotyczyć całej populacji pacjentów, w której oceniana interwencja może być stosowana.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono łącznie 12 przeglądów systematycznych, w tym:

- 5 przeglądów dotyczących skuteczności leczenia: *Ganetsky 2012*, *Rossi 2012*, *Stoyianni 2011*, *Faivre 2010*, *Sablin 2010* (w tabeli poniżej opisano jedynie najbardziej aktualne przeglądy z 2012 roku bazujące na wynikach badania *Raymond 2011*)
- 7 przeglądów dotyczących bezpieczeństwa: *Choueiri 2010*, *Vaklavas 2010*, *Je 2009*, *Lipworth 2009*, *Zhu 2009*, *Rosenbaum 2008*, *Sivendran 2012*.

Tabela 14 . Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną oraz bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (na podstawie Tabeli 48 oraz 55 z AKL)

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Przeglądy dotyczące bezpieczeństwa			
<p>Choueiri 2010 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> the Trust Family Research Fund for Kidney Cancer</p>	<p>Cel: Ocena wpływu leczenia sunitynibu i sorafenibu na częstość występowania epizodów zakrzepowo-zatorowych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> Przeszukano bazy danych: pubmed (opublikowane w latach od stycznia 1966 do lipca 2009) oraz abstrakty konferencyjne z ASCO i ESMO (z lat 2004 – 2009); Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „human studies”, „clinical trial”, „sorafenib”, „BAY43-9006”, „sunitinib”, „SU11248”; przeszukiwanie było zawężone na język angielski. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> Badania fazy II i III, badania rozszerzonego dostępu (EAP- expanded access program), prospektywne próby kliniczne; Populacja pacjentów z nowotworami leczonymi sunitynibem lub sorafenibem. <p>Kryteria wyłączenia: badania fazy I z uwagi na inne dawki leków oraz względnie małe populacje pacjentów włączonych do prób klinicznych względem prób użytych w metaanalizie.</p> <p>Analizowane punkty końcowe Epizody zakrzepowo-zatorowe, na które składały się:</p> <ul style="list-style-type: none"> Zakrzepica tętnicza; Zawał mózgu; Niedokrwienie mózgu; Udar mózgu (incydent mózgowo-naczyniowy); Zawał mięśnia sercowego; Niedokrwienie mięśnia sercowego. 	<p>Włączone badania*:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 badanie fazy III (pacjenci z GIST); 2 badania fazy II (pacjenci z RCC i NET); 1 badanie EAP (pacjenci z RCC). <p>Kluczowe wyniki:</p> <ul style="list-style-type: none"> Do metaanalizy włączono 4628 pacjentów leczonych sunitynibem: 241 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), 107 pacjentów z NET oraz 4280 pacjentów z RCC; średnia wieku chorych wahała się od 56 do 59 lat. Odnotowano 2 epizody zakrzepowo-zatorowe wśród pacjentów z GIST, 1 epizod wśród chorych z NET oraz 54 analizowane zdarzenia wśród osób z RCC; Częstość występowania u pacjentów epizodów zakrzepowo-zatorowych związanych z leczeniem sunitynibem była niska. Dla populacji ogółem wynosiła jedynie 1,3% (95% CI: 1,0; 1,6), natomiast dla populacji chorych z NET wynosiła 0,9% (95% CI: 0,1; 6,3); Obliczony w oparciu o badania dla populacji pacjentów leczonych sunitynibem parametr ryzyka względnego wynosi: 2,39 (95% CI: 0,12; 49,41); <p>Wnioski autorów przeglądu: Lekarze powinni być świadomi ryzyka wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych podczas stosowania sunitynibu,</p>
<p>Vaklavas 2010 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> Apostolia Maria Tsimberidou</p>	<p>Cel: wpływ terapii inhibitorami VEGF (bewacizu-mab, sunitynib, sorafenib) na częstość występowania powikłań sercowo-naczyniowych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> przeszukano bazy danych: PubMed (opublikowane do grudnia 2008); przeгляд badań prospektywnych oraz innych danych literaturowych i badań obserwacyjnych dotyczących analizowanych interwencji oraz punktów końcowych. 	<p>Kryteria włączenia: badania prospektywne fazy I-III dotyczące inhibitorów VEGF aktualnie zatwierdzonych przez FDA (bewacizumab, sunitynib, sorafenib).</p> <p>Analizowane punkty końcowe</p> <ul style="list-style-type: none"> Nadciśnienie; Toksyczności związane z mięśniem sercowym (zaburzenia czynności skurczowej lewej komory, niewydolność mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego); Epizody zakrzepowo-zatorowe (zawał serca, zatorowość płucna, udar mózgu). 	<p>Włączone badania* przeprowadzone na populacji pacjentów z nowotworami różnego typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> 3 badania kohortowe fazy I; 7 badań kohortowych fazy II; 2 badania kohortowe fazy III. <p>Do przeglądu systematycznego włączono łącznie 1178 pacjentów z nowotworami różnego typu leczonych sunitynibem (55 pacjentów z badania fazy I, 546 pacjentów z badania fazy II oraz 577 pacjentów z badania fazy III)*;</p> <p>W przeglądzie ocenie poddano działania niepożądane związane z układem sercowo-naczyniowym stopnia 3. lub 4. związane z zastosowanym leczeniem (wyniki pochodzą z prospektywnych prób klinicznych faz I-III);</p>

			<ul style="list-style-type: none"> • Łącznie odnotowano 81 epizodów związanych z nadciśnieniem, 16 epizodów związanych z zaburzeniem czynności skurczowej lewej komory (4 pacjentów wyłączono z badania fazy I z sunitynibem ze względu na obniżoną LVEF), oraz 14 zdarzeń dotyczących powikłań zakrzepowych/krwawienych*; • Nadciśnienie ≥ 3. stopnia toksyczności występowało łącznie u 6,9% pacjentów poddanych terapii sunitynibem (7,3%, 7,5% i 6,2% odpowiednio z badań fazy I, II i III); • Zaburzenia czynności skurczowej lewej komory ≥ 3. stopnia toksyczności występowały łącznie u 1,4% pacjentów leczonych sunitynibem (3,6%, 1,3% i 1,2% odpowiednio z badań fazy I, II i III); w trzech badaniach obserwacyjnych odnotowano niewydolność serca u 3%, 8% i 15% pacjentów; • Nie odnotowano epizodów zakrzepowo-zatorowych w badaniach fazy III, a w pozostałych badaniach łącznie występowały u średnio 5,5% pacjentów (badania fazy I) oraz 2% pacjentów (badania fazy II), czyli łącznie u 1,2% pacjentów stosujących analizowaną w raporcie interwencję. <p>Wnioski autorów przeglądu: wczesne rozpoznanie komplikacji związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz indywidualne podejście odnośnie zastosowania terapii sunitynibem może wpłynąć na polepszenie wyników klinicznych dotyczących ww. działań niepożądanych oraz tolerancji ocenianego leku.</p>
<p>Je 2009 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: ocena wpływu leczenia sunitynibem lub sorafenibem na częstość wystąpienia epizodów krwawień u pacjentów nowotworowych</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Przeszukano bazy danych: Pubmed (opublikowane w latach od stycznia 1966 do kwietnia 2009) oraz abstrakty konferencyjne z ASCO i ESMO (z lat 2004-2009); • Przeglądnięto najbardziej aktualne ulotki producentów leków; • Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „human studies”, „clinical trial”, „sorafenib”, „BAY43-9006”, „sunitinib”, „SU11248”; • Zastosowany limit: język angielski. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Badania fazy II i III, badania rozszerzonego dostępu (EAP- <i>expanded access programmes</i>); - Prospektywne próby kliniczne na pacjentach z nowotworami leczonych sunitynibem lub sorafenibem; <p>Z 23 badań włączonych do metaanalizy 11 badań dotyczyło sunitynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 badania fazy III (GIST i RCC); - 9 badań fazy II (w tym 1 badanie na pacjentach z pNET oraz 1 na pacjentach z rakiem trzustki) lub EAP. <p>Analizowane punkty końcowe: epizody krwawienne</p>	<p>Włączone badania:</p> <p>Z 23 badań włączonych do metaanalizy 11 badań dotyczyło sunitynibu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 2 badania fazy III (GIST i RCC); - 9 badań fazy II (w tym 1 badanie na pacjentach z pNET oraz 1 na pacjentach z rakiem trzustki) lub EAP. <ul style="list-style-type: none"> • Najbardziej powszechnie występowały krwawienia z nosa (11 prób klinicznych), krwawienia (7 prób) oraz krwotoki (5 prób). Miejsca krwawienia zostały podane w niewielu próbach, co utrudniło analizę różniącą poszczególne typy krwawień; • Użyte w badaniach schematy dawek sunitynibu były zgodne z zaleceniami FDA (50 mg/d) dla wskazań GIST i MRCC oraz dla pNET w ciągłej dawce 37,5 mg/d ; • Obliczenia ryzyka względnego bazowały na liczbie 577 pacjentów otrzymujących sunitynib oraz 462 pacjentów w grupie placebo, natomiast analiza częstości zdarzeń opierała się na 3455 pacjentów leczonych sunitynibem; • Epizody krwawienne (wszystkich stopni toksyczności NCI) wystąpiły u 19,3% (95% CI: 13,0; 27,5) chorych poddanych terapii sunitynibem, natomiast epizody krwawienne wysokiego stopnia (≥ 3. stopnia) wystąpiły u 3% (95% CI: 1,3; 6,8) pacjentów leczonych sunitynibem;

			<ul style="list-style-type: none"> • Obliczone ryzyko względne wystąpienia krwawień (wszystkich stopni toksyczności) wyniosło 2,12 (95% CI: 0,60; 7,47) z $p = 0,244$, natomiast RR wystąpienia krwawień wysokiego stopnia wyniosło 1,73 (95% CI: 0,30; 10,02) z $p = 0,543$ w grupie pacjentów stosujących sunitynib; • Analiza statystyczna nie wykazała różnic znamiennych statystycznie w ocenie ww. punktów końcowych; • Próba analizy wpływu czasu trwania leczenia na częstość wystąpienia epizodów krwawiennych nie została przeprowadzona z uwagi na brak danych (z wyjątkiem 1 badania, w którym odnotowano dwukrotny wzrost częstości wystąpienia analizowanych epizodów w okresie ponad 6 miesięcy) <p>Wnioski autorów przeglądu: podsumowując, istotnym jest monitorowanie pacjentów pod względem możliwości wystąpienia u nich epizodów krwawiennych, zwłaszcza tych wysokiego stopnia toksyczności.</p>
<p>Lipworth 2009 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy <u>Źródła finansowania:</u> częściowo przez Bayer Healthcare Pharmaceuticals)</p>	<p>Cel: Epidemiologia, analiza kliniczna, histopatologia, modele patogenezы oraz postępowanie w przypadku erytrodyzestezy dłoniowo-podeszwowej (zespół ręka-stopa, HFS).</p> <p>Ocena częstości występowania HFS u pacjentów leczonych sorafenem lub sunitynibem.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przeszukano bazy danych: Pubmed oraz abstrakty konferencyjne z ASCO (badania kliniczne opublikowane w latach 1974 – 2008); - Słowa kluczowe użyte w wyszukiwaniu: „hand-foot syndrome”, „hand-foot skin reaction”, „palmar-plantar erythrodysesthesia”, „acral erythema”, „Burgdorf reaction”, „sorafenib”, „axitinib”, „sunitinib”, „chemotherapy”, „capecitabine”, „cisplatin”, „cytarabine”, „doxorubicin”, „fluorouracil”, „methotrexate”; - Zastosowany limit: język angielski. 	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Do przeglądu włączono badania* przeprowadzone na populacji pacjentów z nowotworami różnego typu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 5 badań fazy II (3 badania na populacji z RCC, 1 z GIST i 1 z rakiem okrężnicy odbytnicy); - 2 badania fazy III (RCC i GIST). <p>Analizowane punkty końcowe: badania oceniające wystąpienie zespołu ręka-stopa (HFS) związanego z zastosowanym leczeniem.</p>	<p>Wyniki i wnioski*:</p> <ul style="list-style-type: none"> • We wszystkich włączonych badaniach dawka sunitynibu wynosiła 50 mg/d; • W sumie 1000 pacjentów otrzymujących leczenie sunitynibem zostało włączonych do przeglądu; • Częstość wystąpienia zespołu ręka-stopa (ogółem wszystkich stopni) związanych z terapią sunitynibem wahała się od 10-28%, przy czym epizody 3. stopnia toksyczności odnotowano u 4-7% pacjentów (w 2 badaniach II fazy autorzy nie podali częstości zdarzeń HFS stopnia 3.); • Czas rozwoju HFS notowany od rozpoczęcia leczenia (dowolnego) wahał się w granicach od doby do 10 miesięcy, z średnim czasem wynoszącym od 6 do 126 dni; • HFS (po raz pierwszy opisany 30 lat temu) jest powszechnym działaniem niepożądanym, często ograniczającym dawkę zastosowanego leku. Autorzy przeglądu potwierdzają, iż w przypadku pojawienia się epizodów HFS zaleca się zmniejszenie dawki sunitynibu do 12,5 mg/dobę; • W przypadku działania niepożądanego 3. stopnia toksyczności wymagane jest przerwanie leczenia; większość badań (łącznie z sorafenem) donosi, że wznowienie terapii z zastosowaniem dawki pierwotnej powoduje nawrót choroby (HFS), choć u niektórych pacjentów po powrocie do leczenia bez zmniejszenia dawki nie odnotowano nawrotu HFS; • Nie odnotowano długoterminowych następstw obecności omawianego działania niepożądanego w czasie trwania okresu obserwacji (<i>follow-up</i>); • Udoskonalenie rozpoznania i leczenia HFS mogą przyczynić się do zminimalizowania dyskomfortu pacjenta, polepszenia jego jakości życia i redukcji przerw w leczeniu.
<p>Zhu 2009 Uwzględniono w analizie</p>	<p>Cel: ocena wpływu zastosowanego leczenia sunitynibem na ryzyko wystąpienia nadciśnienia i dysfunkcji nerek.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Prospektywne próby kliniczne fazy II i III oraz rozszerzonego dostępu na pacjentach 	<p>Wyniki i wnioski*:</p> <p>Do przeglądu włączono 13 badań:</p>

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

<p>wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> Onyx Pharmaceuticals</p>	<p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <p>Przeszukano bazy danych: <i>MEDLINE</i> (w latach 1966 – lipiec 2007);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Manualnie przeszukano wszystkie abstrakty zawierające słowo kluczowe „<i>sunitinib</i>” prezentowane na corocznych konferencjach ASCO w latach 2004-2007; - Wykonano niezależne wyszukiwanie przy użyciu bazy <i>the Web of Science</i>; - Słowa kluczowe: „<i>sunitinib</i>”, „<i>SU11248</i>”, „<i>sutent</i>”, „<i>cancer</i>”, „<i>hypertension</i>”; - Limit: język angielski, badania na ludziach. 	<p>nowotworowych;</p> <ul style="list-style-type: none"> - Pacjenci leczeni sunityn b em w dawce ciągłej (37,5 mg/d) lub przerywanej w 6 tyg. cyklach (50 mg/d przez 4 tyg. + 2 tyg. przerwy); <p>Kryteria wyłączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Badania fazy I (z powodu różnorodności stosowanych dawek analizowanej interwencji). <p>Analizowane punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Nadciśnienie w stopniach toksyczności NCI CTCAE od 1 do 4; - Wzrost poziomu kreatyniny w stopniach toksyczności NCI CTCAE od 1 do 4. 	<ul style="list-style-type: none"> - 2 próby randomizowane fazy III (GIST i RCC); - 2 próby rozszerzonego dostępu (GIST i RCC); - 9 prób fazy II (nowotwory różnego typu). - Do analizy włączono łącznie 4999 pacjentów z RCC oraz z innymi nowotworami; - Częstość wystąpienia nadciśnienia ogółem oraz wysokiego stopnia toksyczności u pacjentów poddanych terapii sunitynibem wynosiły odpowiednio 21,6% (95% CI: 18,7; 24,8) oraz 6,8% (95% CI: 5,3; 8,8); - Stosowana interwencja związana była z istotnym wzrostem ryzyka wystąpienia: nadciśnienia wysokiego stopnia toksyczności: RR (95% CI) = 22,72 (4,48; 115,29), p < 0,001 oraz dysfunkcji nerek: RR (95% CI) = 1,36 (1,20; 1,54), p < 0,001 w porównaniu z grupami kontrolnymi; - Zaleca się monitorowanie pacjentów pod kątem wystąpienia u nich ww. działań niepożądanych oraz adekwatny sposób leczenia tej grupy pacjentów.
<p>Rosenbaum 2008</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak jasnych danych, ale publikacja była wspierana przez Zell Scholarship – Lurie Cancer Center</p>	<p>Cel: ocena wpływu leczenia sunitynibem na częstość wystąpienia dermatologicznych działań niepożądanych (dADRs)</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - przeszukano bazy danych: Pubmed, MEDLINE, Cochrane Library, Cochrane Controlled Trials Register oraz EMBASE (opublikowane do 30 czerwca 2007); - abstrakty konferencyjne z ASCO; abstrakty i slajdy posterowe z sympozji 2007 roku (Prostate Cancer, Gastrointestinal Cancers); - słowa kluczowe: „<i>sunitin b</i>”, „<i>SU11248</i>”, „<i>Sutent</i>” oraz „<i>skin</i>” (strona Pfizer); - limity na ludzi i badania (MEDLINE); ludzi, artykuły, badania jakościowe i leczenia (EMBASE). 	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - próby kliniczne fazy I, II i III zawierające dane dotyczące występowania co najmniej 1 z analizowanych punktów końcowych. <p>Analizowane punkty końcowe:</p> <p>Badania oceniające wystąpienie następujących punktów końcowych z zakresu oceny bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reakcje związane z wystąpieniem HFS; - Zmiany skórne (zmiana koloru skóry, wysypka, suchość skóry ze świądem, zapalenie skóry); - Fototoksyczność; - Zmiany barwy włosów; - Łysienie i zmiany paznokciowe; - Działania niepożądane ogółem (wszystkich stopni toksyczności) oraz AEs 3. lub 4. stopnia toksyczności NCI-CTC AE 	<p>Wyniki i wnioski*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 12 prób klinicznych fazy II i III (3 z GIST, 6 z przerzutowym RCC, 1 z nowotworem pęcherza moczowego, 1 z leczonym rakiem żołądka fazy IV oraz 1 z rakiem wątrobowokomórkowym); - 8 prób fazy I (różne typy nowotworów). - W 9 badaniach fazy II i III stosowano dawki sunitynibu 50 mg/d podawane cyklicznie, a w 3 pozostałych dawkę 37,5 mg/d w sposób ciągły; w badaniach fazy I dawki były zróżnicowane od 12,5 – 150 mg/d; - Metaanaliza wykazała wystąpienie: reakcji związanych z HFS u 19% pacjentów (5% stopnia 3-4), zmiany koloru skóry u 28% pacjentów (brak zdarzeń stopnia 3-4), suchości skóry u 16% pacjentów (1% stopnia 3-4), wysypki u 13% pacjentów (1% stopnia 3-4), zapalenia skóry u 8% pacjentów (2% stopnia 3-4), zmiany barwy włosów u 10% pacjentów (brak zdarzeń stopnia 3-4), łysienia u 6% pacjentów (brak zdarzeń stopnia 3-4) i fototoksyczności u < 0,1% pacjentów; tylko 1 próba fazy I doniosła o zmianach paznokciowych (linijne wybroczyny podpaznokciowe) występujących u 25% pacjentów; - Istnieje w dalszym ciągu konieczność doprecyzowania zaleceń leczenia opartych na wiarygodnych dowodach naukowych celem polepszenia jakości życia pacjentów i zoptymalizowania uzyskanych wyników klinicznych.
<p>Sivendran 2012</p> <p>Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak danych</p>	<p>Cel: ocena wpływu leczenia leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej związanych z receptorami VEGF na częstość AEs zakończonych zgonem.</p> <p>Synteza wyników: jakościowa i ilościowa</p> <p>Wyszukiwanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>Populacja: pacjenci nowotworowi;</p> <p>Interwencja: sunitinib, sorafen b, pazopanib, vandetan b;</p> <p>Komparatory: placebo, BSC, terapia standardowa</p> <p>Metodyka: badania RCT II i III fazy (badania</p>	<p>Wyniki i wnioski*</p> <p>Włączone badania: do przeglądu włączono 13 prób klinicznych: 8 badań III fazy oraz 5 badań II fazy (wstępnie zidentyfikowano 190 potencjalnie związanych publ kacji). 1 próba kliniczna (RCT) dotyczyła sunitynibu stosowanego w pNET – <i>Raymond 2011</i> (włączone do raportu IA). Do metaanalizy włączono 5164 dorosłych pacjentów.</p> <p>Wyniki:</p> <p>Wynik metaanalizy dla oceny działań niepożądanych zakończonych</p>

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

	<p>01-01-2001 r. do 30-05-2011 r</p> <p>- Przeszukane bazy: Pubmed (01-01-2001 r. - 30-05-2011 r.), abstrakty konferencyjne z ASCO (od stycznia 2000 r. do 30-05-2011 r.), <i>clinical trials</i>;</p> <p>- Słowa kluczowe: <i>sorafenib, nexavar, BAY43-9006, sunitinib, sutent, SU11248, pazopanib, votrient, GW786034, vandetanib, caprelsa, ZD6474</i>.</p>	<p>RCT wobec placebo, BSC, SC); Język: angielski.</p> <p>Analizowane punkty końcowe: Badania oceniające wystąpienie AEs zakończonych zgonem oraz związanych z zastosowanym leczeniem (nie dotyczy działań niepożądanych zakończonych zgonem w wyniku np. progresji choroby etc.).</p>	<p>zgonem (FAEs) wg NCI CTCAE z wykorzystaniem modelu <i>random</i> wyniósł: RR (95% CI) = 1,64 (1,16; 2,32), p = 0,01.</p> <p>Wnioski: Powyższa analiza wykazała, że inhibitory kinazy tyrozynowej znacząco statystycznie zwiększają ryzyko wystąpienia działań niepożądanych zakończonych zgonem (<i>fatal adverse events</i>) u pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Należy jednak podkreślić, iż dane dotyczące sunityn bu w oparciu o włączone badanie <i>Raymond 2011</i>, w którym odnotowano po jednym przypadku FAEs w grupie ocenianej interwencji i w grupie kontrolnej (RR (95% CI) = 0,99 (0,06; 15,55), p = 0,99), wskazują na brak znacząco statystycznej w ocenie omawianego punktu końcowego.</p>
Przeglądy oceniające efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu pNET			
<p>Ganetsky 2012 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak informacji</p> <p>Opis na podstawie opisu wnioskodawcy – brak dostępu do pełnego tekstu</p>	<p>Cel: przegląd dostępnej literatury dotyczącej leczenia nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz rakowiaków.</p> <p>Synteza wyników: przegląd systematyczny bez metaanalizy.</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od stycznia 1977 do grudnia 2011 r.</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: Pubmed.</p> <p>Słowa kluczowe: <i>gastroenteropancreatic, neuroendocrine tumor, pancreatic neuroendocrine, carcinoid, pancreatic islet cell tumor</i></p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, rakowiakami oraz ogólnie przewodu pokarmowego;</p> <p>Wskazane opcje terapeutyczne (lekowe): analogi somatostatyny, ewerolimus, sunitinib, chemioterapia, interferon alfa;</p> <p>Metodyka: wszystkie opublikowane badania oraz abstrakty, dostosowane do analizowanego problemu zdrowotnego;</p> <p>Język: angielski.</p>	<p>Autorzy raportu odnieśli się jedynie do wyników dotyczących oceny interwencji (sunitynibu).</p> <p>W zakresie oceny sunityn bu w analizowanej populacji pacjentów włączono 1 badanie III fazy –Raymond 2011 oraz 1 eksperyment II fazy – Ku ke 2008. Eksperyment Kulke 2008 nie został włączony do analizy głównej niniejszego przeglądu z uwagi na brak grupy kontrolnej oraz brak randomizacji (opisane w dodatkowej ocenie bezpieczeństwa oraz dyskusji). Badanie Raymond 2011 stanowiło podstawę raportu IA. W związku z faktem, iż oba przeglądy w zakresie analizowanej interwencji bazują na tej samej próbie klinicznej, dokonano weryfikacji danych liczbowych omawianych parametrów. Wszystkie uwzględnione dane są ze sobą zbieżne.</p> <p>Wnioski: pojawienie się nowych terapii w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki oraz rakowiaków otwiera nowe możliwości terapeutyczne w zarządzaniu tą zróżnicowaną grupą nowotworów.</p>
<p>Rossi 2012 Uwzględniono w analizie wnioskodawcy</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> brak</p>	<p>Cel: przegląd literatury dotyczącej interdyscyplinarnego podejścia w leczeniu pacjentów z GEP-NET, u których doszło do przerzutów oraz uwypuklenie postępów w leczeniu ww. grupy pacjentów</p> <p>Przedział czasu objętego wyszukiwaniem: od 1995 do lutego 2012 r.</p> <p>Przeszukiwane bazy danych: Pubmed (referencje odnalezionych badań były ręcznie weryfikowane).</p> <p>Słowa kluczowe: <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine, tumors (GEP NETs), digestive neuroendocrine tumors, liver metastases, liver-directed therapies, somatostatin, analogues, liver transplantation</i>.</p>	<p>Populacja: pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego, u których wystąpiły przerzuty do wątroby;</p> <p>Wskazywane opcje terapeutyczne (lekowe): sunitinib, ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrēm-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.;</p> <p>Metodyka: wszystkie opublikowane badania oraz abstrakty, dostosowane do analizowanego problemu zdrowotnego;</p> <p>Język: angielski (publikacje w języku innym niż język angielski były wyłączone z przeglądu).</p>	<p>Autorzy raportu odnieśli się jedynie do wyników dotyczących oceny interwencji (sunitynibu).</p> <p>Do analizy włączono dwa badania kohortowe II fazy oraz 1 badanie RCT III fazy dotyczące ewerolimusu. W populacji 109 pacjentów z pNET wskaźnik odpowiedzi wyniósł 16,7%.</p> <p>Wnioski z przeglądu: ogólnym wnioskiem płynącym z przeglądu jest fakt, iż podstawą leczenia pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi jest podejście interdyscyplinarne oraz multimodalne. Lekarze powinni personalnie podchodzić do leczenia tej grupy pacjentów, dążyć do zachowania u nich jak najlepszej jakości życia, a zastosowana opcja terapeutyczna powinna być dopasowana do typu nowotworu, cech oraz czynników prognostycznych.</p>

*Dane dotyczą jedynie analizowanej interwencji jaką jest sunitynib;

^Zgodnie z CTC AE (*The Common Terminology Criteria For Adverse Events* wersja 3) lub *Common Toxicity Criteria* (wersja 2) *National Cancer Institute*;

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

W analizie efektywności klinicznej (AEK) wnioskodawcy w skład zadeklarowanej metodologii wyszukiwania informacji naukowych wchodziło:

- przeszukanie następujących baz danych pod kątem pierwotnych badań klinicznych: MEDLINE (PubMed), EMBASE (Biomedical Answers), The Cochrane Library, NICE, SBU, NCCHTA, CADTH, INAHTA oraz stronę <http://www.clinicaltrial.gov>;
- przeszukanie baz danych pod kątem istniejących, niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych dotyczących rozpatrywanego problemu decyzyjnego: *Cochrane Library*, *CRD*, *NICE*, *Medline* (przez *PubMed*) oraz *EMBASE*.
- wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach pierwotnej wersji raportu przeprowadzono pomiędzy 15.03.2011 r. a 25.03.2011 r. Natomiast wyszukiwanie artykułów w bazach medycznych w ramach I aktualizacji raportu przeprowadzono pomiędzy 02.03.2012 r. a 05.03.2012 r. 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*”)
- przeszukano również piśmiennictwo doniesień naukowych, dokonano wyszukiwania doniesień i streszczeń pochodzących z konferencji naukowych oraz przeszukano rejestry badań klinicznych.

Selekcja badań pierwotnych i wtórnych była dokonywana niezależnie przez 2 analityków.

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania 24.04.2013 r.), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo sunitynibu we wnioskowanej populacji, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia od listopada 2012 r.

W wyniku własnego wyszukiwania Agencji odnaleziono jedno doniesienie konferencyjne do badania Raymond 2011 – abstrakt *Vinik 2012a*. Brak włączenia abstraktu zgłoszono w uwagach do niespełnienia wymagań minimalnych. Wnioskodawca w nadesłanym uzupełnieniu do wymagań wyjaśnił, że „informacje w niej zawarte potwierdzają wyniki zamieszczone w przeglądzie i są z nimi zbieżne.”

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 15. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
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	nieadekwatna populacja: niezgodna z Charakterystyką Produktu Leczniczego dla preparatu Sutent®	Populacja określona poprawnie
Interwencja	sunitynib stosowany doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągły	nieadekwatna interwencja: dawka lub sposób podawania leku (sunitynibu) niezgodny ze wskazaniem (np.: dawka inna niż 37,5 mg/d, leczenie skojarzone, etc.)	Kryteria określone poprawnie
Komparatory	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i> , BSC) w skład, którego wchodzi: terapia przeciwbólowa, inhibitory pompy protonowej (IPP), leki przeciwwymiotne i przeciwbiegunkowe, bisfosfoniany, radioterapia paliatywna, hospitalizacja;		Komentarz do wybranego komparatora – patrz. Tabela 13.

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

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	nieadekwatne punkty końcowe: z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomii	Kryteria określone poprawnie.
Typ badań	badania <i>head-to-head</i> typu RCT	brak adekwatnej grupy kontrolnej brak RCT badania wtórne publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów oraz doniesień konferencyjnych	Kryteria określone poprawnie.
Inne kryteria	Do analizy głównej niniejszego raportu włączono publikacje w pełnej wersji tekstowej. Dopuszcza się włączenie danych z abstraktów lub posterów konferencyjnych będących jedynie dodatkowymi informacjami do materiałów opublikowanych w pełnej wersji tekstowej.	Do dodatkowej analizy bezpieczeństwa włączono badania bez randomizacji, badania obserwacyjne, postmarketingowe, serie przypadków oraz przeglądy systematyczne dotyczące punktów końcowych z zakresu bezpieczeństwa.	Kryteria określone poprawnie.

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją *Raymond 2011* porównujące efektywność kliniczną sunitynibu podawanego łącznie z BSC w porównaniu z placebo podawanym również łącznie z BSC w leczeniu wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, u których doszło do progresji choroby.

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy (na podstawie Tabeli 65 w AKL)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Raymond 2011</p> <p>Publikacje: <i>Raymond 2011</i></p> <p>abstrakty: <i>Valle 2011a, Raymond 2011 abstr, Van Custem 2011, Vinik 2012</i> oraz postery: <i>Valle 2011p, Ishak 2011</i></p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Pfizer</p> <p>Typ: IIA Skala Jadad: 5/5</p>	<p>- wieloośrodkowe randomizowane badanie kliniczne, podtyp II A.</p> <p>- 42 ośrodki (ośrodki rozmieszczone w 7 krajach).</p> <p>- badanie zostało zaprojektowane w metodyce umożliwiającej wykazanie wyższości wnioskowanej technologii (SUN+BSC) nad technologią opcjonalną (PL+BSC) – <i>superiority</i></p> <p>- Randomizacja (1:1) centralna z zastosowaniem systemu IMPLA (system rejestracji przy pomocy internetu/telefonu). Proces randomizacji został zrównoważony pod względem kraju/regionu, w którym przeprowadzono badanie</p> <p>autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajnienia procesu randomizacji (<i>allocation concealment</i>)</p> <p>- zaślepienie podwójne (<i>double blind</i>) – publikacja <i>Raymond 2011, open-label – updated data</i></p>	<p>Pacjentów spełniających kryteria włączenia losowo przypisano do jednej z dwóch grup, przyjmujących: - Sunitynib + BSC* (86 pts)</p> <p>- Placebo + BSC* (85 pacjentów)</p> <p>Sunitynib stosowany był doustnie w dawce 37,5 mg/dobę w sposób ciągle łącznie z BSC (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).</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 somatostatyny.</p> <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 Mediana <i>follow-up</i> dla <i>updated data</i> wyniosła 26 miesięcy</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Wiek \geq 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 (the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); - Obecność co najmniej jednego, mierzalnego ogniska nowotworowego (target lesions); - 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>Kryteria wykluczenia:</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. Vascular endothelial growth factor); - 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><u>Liczebność grup:</u> SUN+BSC: 86 PL+BSC: 85</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS);</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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; • <i>Compliance</i>; • Zgony; <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rezygnacje z leczenia; • Działania niepożądane.

Tabela 17. Definicje i metody pomiaru punktów końcowych w badaniu Raymond 2011 (na podstawie Tabeli 8 w AKL)

Punkt końcowy	Definicja	Analiza ITT	Sposób przedstawienia
Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, progression-free survival)	PFS - czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej obiektywnie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny. Dane pacjentów, u których ocena wyjściowych parametrów była nieadekwatna dla PFS cenzurowana była dniem randomizacji.	zachowana	mediana HR (95% CI)
Całkowite przeżycie (OS, overall survival)	OS - czas od randomizacji do wystąpienia zgonu niezależnie od przyczyny.	zachowana	mediana HR (95% CI)
Obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ORR, objective response rate)	ORR – odsetek pacjentów, u których wystąpiła potwierdzona całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie określona według kryteriów RECIST w wersji 1.0 (<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>). Potwierdzona odpowiedź to taka, która utrzymywała się ≥ 4 tygodnie.	zachowana	% (95% CI) OR (95% CI)
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR, complete response)	Odpowiedź całkowita określona w oparciu o kryteria RECIST oraz zdefiniowana jako ustąpienie wszystkich zidentyfikowanych ognisk nowotworowych. Pomiar węzłów chłonnych wg ogólnie przyjętych kryteriów (tj. w osi długiej). Minimalny wymiar ogniska ocenianego w badaniu przedmiotowym określony na 20 mm. Konieczność potwierdzenia CR w kolejnym badaniu po upływie 4 tyg.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
Częściowa odpowiedź na leczenie (PR, partial response)	Odpowiedź częściowa zdefiniowana zgodnie z kryteriami RECIST jako zmniejszenie sumy wymiarów ognisk ocenianych o $> 30\%$, określane w stosunku do wartości wyjściowej. Konieczność potwierdzenia PR w kolejnym badaniu po upływie 4 tyg.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
Stabilizacja choroby (SD, stable disease)	Stabilizację rozpoznaje się w przypadku utrzymywania się sumy ognisk w wartościach zbliżonych do wyjściowych, tak że nie są spełnione ani kryteria odpowiedzi częściowej, ani progresji.	zachowana	n (%) OR (95% CI)
Progresja choroby (PD, progressive disease)	Progresję choroby rozpoznaje się w przypadku zwiększenia wymiarów ognisk ocenianych o $> 20\%$ w stosunku do najmniejszej sumy osiągniętej w poprzednich pomiarach. Jako PD traktuje się też obecność jakichkolwiek nowych ognisk nowotworowych (w tym ognisk zidentyfikowanych w okolicach, których nie oceniano w badaniu wyjściowym).	zachowana	n (%) OR (95% CI)
Brak możliwości oceny odpowiedzi (could not be evaluated)	–	zachowana	n (%) OR (95% CI)
Czas trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, duration of response)	DOR - czas przedstawiony w miesiącach od wystąpienia pierwszej obiektywnej, udokumentowanej odpowiedzi na leczenie (całkowitej lub częściowej) do wystąpienia obiektywnie potwierdzonej progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny.	zachowana	mediana (zakres)
Czas do wystąpienia odpowiedzi na leczenie (TTR, time to tumor response)	Czas do wystąpienia pierwszej odpowiedzi na leczenie (TTR) definiowanej, jako czas od randomizacji do wystąpienia pierwszej udokumentowanej obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR lub PR).	zachowana	mediana (zakres)
Jakość życia według EORTC QLQ-C30	Jakość życia oceniona przy pomocy kwestionariusza EORTC QLQ-C30 (<i>European Organization for Research and Treatment of Cancer</i>). Kwestionariusz EORTC-QLQ-C30 jest bardzo częstym narzędziem stosowanym w ocenie jakości życia pacjentów onkologicznych. Obejmuje przynajmniej cztery płaszczyzny: podmiotowe objawy choroby, sprawność i zdolność do wykonywania czynności fizycznych, sferę psychiki i samopoczucia oraz zdolność funkcjonowania w społeczeństwie. Składa się z 5 skal funkcjonalnych (fizyczna, czynności, emocje, społeczna, funkcje poznawcze) oraz 3 skal objawów. Za wyjątkiem ogólnej oceny stanu zdrowia (gdzie wyższa ocena punktowa, tym lepszy poziom funkcjonowania) większość zagadnień określa się w 4-punktowej skali, a wyższa punktacja oznacza wyższy stopień upośledzenia lub dyskomfortu.	niezachowana	MD (95% CI)

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie wnioskodawcy oceny metodyki badań dokonano zgodnie ze standardami *Cochrane Collaboration*, w oparciu o analizę ryzyka wystąpienia następujących wypaczeń oraz w oparciu o skalę jakości wg Jadad. Badanie włączone do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne AOTM.

Analizowana próba kliniczna Raymond 2011 uzyskała **5 punktów w skali Jadad** na 5 możliwych do zdobycia. Uzyskanie maksymalnej liczby punktów w skali Jadad świadczy o wysokiej wiarygodności wewnętrznej omawianego badania. Autorzy publikacji nie przedstawili informacji, czy dokonano utajenia procesu randomizacji (*allocation concealment*). Należy mieć, zatem na uwadze, iż wyniki uzyskane w badaniu mogą być nieznacznie przeszacowane.

Należy także zaznaczyć, że do badania Raymond 2011 pacjentów kwalifikowano w okresie czerwiec 2007 – kwiecień 2009. W lutym 2009 Komisja ds. Monitorowania Leków przeanalizowała dane dotyczące 154 pacjentów poddanych procesowi randomizacji. Komisja zarekomendowała przerwanie badania z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z wysoką skutecznością sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego, jakim było przeżycie wolne od progresji choroby. W związku z powyższym eksperyment został zakończony przedwcześnie. Po kwietniu 2009 dane pacjentów zostały odkodowane. Chorym zaoferowano leczenie sunitynibem w ramach oddzielnie prowadzonego, otwartego badania *open-label*.

Spośród pacjentów przypisanych w procesie randomizacji do grupy placebo (85 pacjentów) z powodu progresji choroby na leczenie sunitynibem przeszło łącznie aż 38 pacjentów (45%). Około 30% pacjentów przeszło na leczenie aktywne w ciągu pierwszych 3 miesięcy, a około 50% w ciągu pierwszych 6 miesięcy. Dodatkowo, 21 pacjentów (25%) z grupy placebo przeszło na leczenie aktywne z powodu przerwania badania. A zatem, łącznie 59 pacjentów z grupy PL+BSC przeszło na leczenie SUN+BSC.

Uwagi do jakości badania *Raymond 2011*:

- Wcześniejsze niż planowane przerwanie badania może skutkować przeszacowaniem różnic pomiędzy badanymi grupami.
- Wyniki dla PFS i OS oparto na uciętych (cenzurowanych) danych; w związku z faktem, iż duża liczba pacjentów żyła w momencie przeprowadzenia cenzurowania, nie osiągnięto mediany dla OS i nie mogła ona zostać oszacowana w żadnej z porównywanych grup, co mogło obciążyć wyniki w porównywanych grupach i wpłynąć na oszacowanie HR.
- Możliwość *crossover* istotnie wpływa na uzyskane wyniki, wprowadzając błędy (ryzyko wystąpienia efektu przeniesienia oraz efektu fazy leczenia), które z kolei wpływają na niedoszacowanie otrzymanego wyniku, określającego skuteczność terapii sunitynibem.
- W badaniu dozwolone było stosowanie analogów somatostatyny: przed włączeniem do niego stosowało je u 68 pacjentów (31 z grupy SUN+BSC i 37 z PLC+BSC), w trakcie badania używało ich: 30 chorych z grupy SUN+BSC i 32 z PLC+BSC. Analizowane odsetki pacjentów są porównywalne w obu grupach, w związku z czym niniejsze ograniczenie nie powinno mieć większego wpływu na wiarygodność otrzymanych wyników.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania do analizy wnioskodawcy włączono jedno badanie *Raymond 2011*. Nie przeprowadzono zatem syntezy wyników kilku badań.

Należy mieć na uwadze, że brak możliwości weryfikacji niektórych danych zawartych w analizie Wnioskodawcy takich jak część raportowanych zdarzeń niepożądanych dla których źródłem informacji były nieopublikowane dane Wnioskodawcy.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki dotyczące analizy skuteczności opartej na badaniu *Raymond 2011*.

Głównym punktem końcowym analizowanym w badaniu *Raymond 2011* jest przeżycie wolne od progresji choroby.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla punktów końcowych PFS i OS z badania *Raymond 2011* oraz dodatkowo dane dla OS obliczone na podstawie populacji PP oraz modelu RPSFT (poster *Ishak 2011*). Model RPSFT został zastosowany w celu otrzymania wyniku, w którym będzie zachowana istota randomizacji oraz nałożona korekta na *crossover*. Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 18. Wyniki analizy skuteczności badania Raymond 2011

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń (n) /Mediana (miesiące [95% CI])	Porównywane interwencje		HR ^A (95% CI)	Wartość p
		SUN+BSC (N=86)	PLC+BSC (N=85)		

PFS	Liczba zdarzeń	30	51	0,42 [0,26;0,65]	0,000118 ^B
	Mediana	11,4 [7,4; 19,8]	5,5 [3,6; 7,4]		
OS	Liczba zdarzeń	9	21	0,40 [0,18;0,86]	0,02
	Mediana	no ^C	no ^C		
Dane dla OS obliczone przez autorów publikacji Raymond 2011 (populacja 2011) oraz posteru konferencyjnego Ishak 2011 (populacja PP oraz model RPSFT)					
OS	Analiza PP			0,14 (0,06; 0,35)*	-
	Analiza Model RPSFT			0,18 (0,06; 0,68)*	-

no – nie osiągnięto, ^A obliczone przez autorów AEK na podstawie dostępnych danych, ^B wg załącznika do badania *Raymond 2011*, ^C wg wyników badania z 2009 r. (protokół nr A6181111) Me=20,6 [20,6; no] dla SUN i Me=no [14,5, no] dla PLC, * dane zaczerpnięte z posteru konferencyjnego *Ishak 2011*, PP – analiza per protocol, model RPSFT – the rank-preserving structural failure time model

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC odnośnie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (HR=0,42 [0,26; 0,65], p<0,001) oraz przeżycia całkowitego (HR=0,40 [0,18;0,86], p=0,02).

Należy podkreślić, że w badaniu *Raymond 2011* mediana OS nie została osiągnięta w dwóch badanych grupach z powodu wysokiej liczby obserwacji uciętych.

W przypadku analizy *per protocol* (bez uwzględnienia pacjentów z grupy PL+BSC, którzy zmienili leczenie na SUN+BSC z powodu progresji choroby) ryzyko zgonu w grupie SUN+BSC zmniejszyło się o 86% w porównaniu do grupy kontrolnej (różnica istotna statystycznie). W przypadku oceny OS dla populacji PP występuje błąd selekcji.

Wyniki uzyskane w oparciu o model RPSFT są zbliżone do wyników otrzymanych dla populacji *per protocol* i wynoszą: HR (95% CI) = 0,18 (0,06; 0,68). Ryzyko wystąpienia zgonu w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 82% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej (różnica istotnie statystyczna). Według wnioskodawcy wyniki OS oszacowane przy pomocy modelu RPSFT minimalizują niedoszacowanie wynikające z efektu *crossover*.

Ponadto w przeprowadzonych w badaniu dwóch analizach wrażliwości⁴ potwierdzono, że mediany przeżycia wolnego od progresji choroby są dłuższe w grupie przyjmującej SUN+BSC niż w PLC+BSC (11,1 [7,4; -] vs 5,5 [3,6; 7,4] miesiąca oraz 11,4 [7,4; 19,8] vs 5,4 [3,6; 7,3] miesiąca). W analizie podgrup wyodrębnionych na podstawie charakterystyki wyjściowej pacjentów wykazano znamienne statystycznie różnice na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC w stosunku do PFS dla podgrup: wieku (<65 r.ż., ≥65 r.ż.); rasy (biała, inna niż biała); płci (żeńską, męską); stanu sprawności ECOG (0, 1-2); z liczbą zajętych przez chorobę obszarów ciała (≤2, ≥3); z przerzutami lokalnymi; stosującej lub niestosującej AS; z 0-1 leczeniem układowym; z nieczynnymi guzami; z wskaźnikiem proliferacji Ki-67 ≤5%; czasu od postawienia diagnozy do randomizacji (<3 lata, ≥3 lata) z wyjątkiem subpopulacji z zewnątrzwartobowymi odległymi przerzutami, z ≥2 leczeniami układowymi, z sekrecyjnymi guzami oraz wskaźnikiem proliferacji Ki-67 >5.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące wystąpienia odpowiedzi na leczenie definiowanej według kryteriów RECIST: obiektywny wskaźnik odpowiedzi na leczenie, najlepsza odpowiedź na leczenie wg RECIST w obrębie, której analizowano: całkowitą odpowiedź na leczenie (CR), częściową odpowiedź na leczenie (PR), stabilizacja choroby, progresja choroby oraz brak oceny.

Tabela 19. Wyniki analizy skuteczności na podstawie *Raymond 2011*

Punkt końcowy [liczba wystąpień – n (%)]	Porównywane interwencje		OR ^A (95% CI)	Wartość p
	SUN+BSC (n=86)	PLC+BSC (n=85)		
Obiektywna odpowiedź	8 (9,3)	0 (0)	18,52 [1,78; ∞] ^C	0,007

⁴ w pierwszej analizie: za datę wystąpienia progresji przyjmowano datę pierwszego badania, w którym ją stwierdzono (HR=0,407 [95% CI:0,257; 0,646], p=0,000070), w drugiej analizie: wyniki pacjentów, którzy zrezygnowali z powodu pogorszenia objawów uwzględniono jako zdarzenia PFS (HR=0,393 [95% CI:0,250; 0,620], p=0,000027) [źródło: dodatkowy załącznik do badania *Raymond 2011*].

Całkowita odpowiedź	2 (2)	0 (0)	7,39 [0,46; 119,13] ^D	no
Częściowa odpowiedź	6 (7)	0 (0)	13,81 [1,20; ∞]^C	no
Choroba stabilna	54 (63)	51 (60)	1,13 [0,58; 2,18]	no
Progresja choroby	12 (14)	23 (27)	0,44 [0,18; 1,01] ^B	no
Brak możliwości oceny odpowiedzi	12 (14)	11 (13)	1,09 [0,41; 2,92]	no

no – nie obliczono, ^A obliczono przez autorów AEK na podstawie dostępnych danych, ^B wg obliczeń analityka AOTM: OR=0,44 [0,20;0,95], RR=0,52 [0,27;0,97], p=0,04 (RevMan 5.0), ^C obliczono metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych, ^D obliczono metodą Peto.

Istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC wykazano odnośnie wystąpienia: **obiektywnej odpowiedzi na leczenie** (całkowitej lub częściowej) (OR=18,52 [95%CI: [1,78; ∞], p=0,007) oraz **częściowej odpowiedzi na leczenie** (OR=13,81 [95% CI: 1,20; ∞]).

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy badanymi grupami w odniesieniu do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi, choroby stabilnej oraz braku możliwości oceny odpowiedzi (p>0,05). Wystąpienie **progresji choroby** znalazło się na granicy istotności statystycznej, w związku z czym obliczono ryzyko względne (RR=0,52 [95%CI: 0,28; 0,95], p=0,04), dla którego wykazano **znamienną statystycznie różnicę** na korzyść ocenianej interwencji.

W grupie SUN+BSC wśród 8 pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi wyniosła 3,1 [zakres: 0,8; 11,1] miesięcy, a mediana odpowiedzi na leczenie – 8,1 [zakres: 1,0; 15;00] miesięcy⁵.

Nie odnotowano różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą SUN+BSC (n=73) vs PLC+BSC (n=71) w ocenie jakości życia w skali EORTC-QLQ-C30 (w skali: poznawczej, fizycznej, emocjonalnej, czynnościowej i społecznej oraz objawów tj.: zmęczenie, nudności/wymioty, ból, duszności, utrata apetytu, zaparcia, trudności finansowe będące konsekwencją choroby) przeprowadzonej przez pacjentów po pierwszych 10 cyklach leczenia, z wyjątkiem **biegunki** (21,4 pkt.⁶, p<0,001), dla której wykazano **pogorszenie znamienne klinicznie i statystycznie** oraz **bezsensowności** (7,8 pkt., p=0,04) – pogorszenie **znamienne** tylko **statystycznie** w grupie ocenianej interwencji.

Dodatkowa analiza skuteczności oparta na wynikach Raymond 2011 - updated data z abstraktów: Valle 2011, Raymond 2011, Van Cutsem 2011, Vinik 2012 oraz z posteru Valle 2011.

W dodatkowej analizie uwzględnione dane z fazy *open-label* z datą odcięcia czerwiec 2010 r.. Wyniki dotyczą całkowitego przeżycia oraz dodatkowo przedstawiono dane dla PFS ocenianego retrospektywnie na podstawie metody BICR (*blinded independent central review* – trzeci niezależny radiolog). Analiza dotyczyła sytuacji zmiany leczenia (*crossover*) przez pacjentów z grupy PL+BSC na leczenie SUN+BSC spowodowanej zarówno progresją choroby, jak i przerwaniem badania.

Całkowity czas przeżycia – OS

W celu oszacowania wpływu SUN+BSC na OS zastosowano różne metody adjustacji względem *crossover*:

- ucięcie w momencie *crossover*,
- czaso-zależna analiza modelem Cox'a – eliminacja efektu *crossover* z ramienia PL+BSC,
- model RPSFT.

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla przeżycia całkowitego pochodzące z publikacji Raymond 2011 – update.

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności badania Raymond 2011 - update

Punkt końcowy	Liczba zdarzeń (n) /Mediana (miesiące [95% CI])	Porównywane interwencje		HR (95% CI)	Wartość p
		SUN+BSC (N=86)	PLC+BSC (N=85)		
Dane dla populacji ITT bez uwzględnionej korekty na <i>crossover</i> . Mediana okresu <i>follow-up</i> dla OS wnosila 26 miesięcy (95% CI: 23,2; 27,1)					

⁵ W badaniu Raymond 2011 podano, że odpowiedź na leczenie trwała od 0,9 do 15 miesięcy.

⁶ Różnica pomiędzy grupami średnich zmian względem wartości wyjściowych z 95% CI.

OS	Liczba zdarzeń	34	39	0,737 (0,465; 1,168)	0,1926
	Mediana	30,5 (20,6; NA)	24,4 (16,3; NA)		

NA – górna granica przedziału ufności nie została osiągnięta

Analizując dane zawarte w powyższej tabeli można zauważyć, iż mediana czasu całkowitego przeżycia była o ponad 6 miesięcy dłuższa w grupie pacjentów leczonych SUN+BSC (30,5 miesięcy) podawanym w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w porównaniu do grupy kontrolnej (24,4 miesięcy).

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 pacjentów (69%) zmieniło leczenie na sunitynib. Hazard względny dla omawianego okresu obserwacji wyniósł 0,737 (95% CI: 0,465; 1,168) i nie wykazuje istotności statystycznej. Brak znamienności statystycznej otrzymanego wyniku podyktowany jest faktem przechodzenia pacjentów z PL do SUN (*crossover*).

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki dla adjustacji efektu *crossover*.

Tabela 21. Wyniki analizy skuteczności badania Raymond 2011 - update

Badanie	Zastosowana metoda statystyczna	Mediana OS w grupie PL	HR (95% CI) SUN+BSC vs. PL+BSC	Wartość p
Raymond 2011- update (IIA)	Ucięcie w momencie <i>crossover</i>	16,3 msc	0,416 (0,230; 0,752)	0,0029
	Model Cox'a	bd	0,468 (0,268; 0,818)	0,0077
	Model RPSFT	17,5 msc	0,499 (0,351; 0,947)	0,0035

bd – brak danych

Na podstawie powyższej tabeli można stwierdzić, iż otrzymane wyniki dla wszystkich 3 oszacowań są do siebie zbliżone i wykazują znamienność statystyczną na korzyść ocenianej interwencji.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W abstraktach *Raymond 2011abstrakt*, *Van Cutsem 2011abstrakt* oraz *Vinik 2012abstrakt* zaprezentowano dane dotyczące PFS ocenione retrospektywnie metodą BICR. Skany do analizy BICR zebrano dla 170 pacjentów (99,4%), przy czym u 160 pacjentów (93,6%) skany były kompletne. Mediana PFS wyniosła 12,6 miesięcy w grupie SUN+BSC vs 5,8 miesięcy w grupie PL+BSC. Przedstawiony hazard względny PFS wyniósł 0,315 (95% CI: 0,181; 0,546). A zatem, ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu niezależnie od przyczyny w grupie sunitynibu podawanego łącznie z BSC zmniejszyło się o 68,5% w porównaniu do tego ryzyka w grupie kontrolnej ($p = 0,000015$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego – Sutent®

Na podstawie ChPL Sutentu® do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych (częstość występowania >1/10) należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość.

Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

Dane niekliniczne wskazują, że leczenie SUN może wywierać niekorzystny wpływ na płodność kobiet i mężczyzn (toksyczny wpływ leku na zdolność do rozrodu zwierząt, m.in. wady wrodzone płodów, przenikanie leku i/lub jego metabolity do mleka szczurów).

Wykazano istotne statystyczne różnice w grupie SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC odnośnie: zmniejszenia występowania zgonu (dane cenzorowane) oraz rezygnacji z leczenia z powodu progresji lub nawrotu choroby. Pomiędzy grupami nie wykazano znamiennych różnic w stosunku do wystąpienia zgonu w okresie leczenia (od 1. dawki do 28 dnia po ostatniej dawce) i rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz zgonu. Zgodnie z badaniem Raymond 2011 zgony były związane z chorobą, z wyjątkiem niewydolności serca (1 pacjent z grupy SUN+BSC) i odwodnienia (1 pacjent z grupy PLC+BSC) 5 stopnia toksyczności wg NCI-CTC, które uznano za związane z leczeniem.

W poniższej tabeli przedstawiono dane dotyczące występowania ciężkich poważnych działań niepożądanych na podstawie badania *Raymond 2011*.

Tabela 24. Ciężkie działania niepożądane występujące $\geq 2\%$ pacjentów w grupie na podstawie badania Raymond 2011 (na podstawie Tabeli 24 w AKL)

Ciężkie działania niepożądane – n (%)	SUN+BSC (N=83)	PLC+BSC (N=82)	OR ^A (95% CI)
Ogółem	22 (26,5)	34 (41,5)	0,51 (0,25; 1,03)
Progresja choroby	3 (3,6)	2 (2,4)	1,50 (0,17; 18,36)
Zawał serca	2 (2,4)	0 (0)	7,39 (0,46; 119,16) ^B
Ból brzucha	2 (2,4)	4 (4,9)	0,48 (0,04; 3,48)
Ból nadbrzusza	2 (2,4)	0 (0)	7,39 (0,46; 119,16) ^B
Nudności	2 (2,4)	1 (1,2)	2,0 (0,10; 119,43)
Wymioty	2 (2,4)	3 (3,7)	0,65 (0,05; 5,85)
Niewydolność nerek	2 (2,4)	0 (0)	7,39 (0,46; 119,16) ^B
Ogólne pogorszenie stanu zdrowia	1 (1,2)	2 (2,4)	0,49 (0,01; 9,58)
Ból wątroby	2 (2,4)	1 (1,2)	0,49 (0,01; 9,58)
Gorączka	2 (2,4)	1 (1,2)	0,49 (0,01; 9,58)
Ból pleców	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B
Niewydolność wątroby	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B
Hipoglikemia	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B
Niedociśnienie tętnicze	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B
Smolisty stolec	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B
Zator tętnicy płucnej	0 (0)	2 (2,4)	0,13 (0,01; 2,13) ^B

^A obliczenia autorów ALK na podstawie dostępnych danych, ^B obliczono metodą Peto.

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą przyjmującą SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC w stosunku do występowania poszczególnych ww. ciężkich działań niepożądanych. Występowanie ciężkich działań niepożądanych ogółem znalazło się na pograniczu istotności statystycznej, w związku z czym obliczono ryzyko względne (RR=0,64 [95% CI: 0,41; 0,99]), które wykazało mniejsze prawdopodobieństwo wystąpienia tego rodzaju działań niepożądanych ogółem w grupie ocenianej interwencji.

Tabela 25. Powszechne działania niepożądane występujące $\geq 15\%$ pacjentów w grupie na podstawie badania Raymond 2011 (na podstawie Tabeli 24 w AKL)

Powszechne działania niepożądane – n (%)	Stopień toksyczności wg NCI-CTC	SUN+BSC (N=83)	PLC+BSC (N=82)	OR* (95% CI)	NNH* (95% CI)
Biegunka	ogółem	49 (59)	32 (39)	2,25 (1,15; 4,41)	5 (3; 22)
	1 lub 2 stopnia	45 (54)	30 (37)	2,05 (1,05; 4,02)	6 (4; 42)
	3 lub 4 stopnia	4 (5)	2 (2)	2,03 (0,28; 22,89)	-
Nudności	ogółem	37 (45)	24 (29)	1,94 (0,97; 3,90)	-
	1 lub 2 stopnia	36 (43)	23 (28)	1,94 (0,97; 3,90)	-
	3 lub 4 stopnia	1 (1)	1 (1)	0,99 (0,01; 78,48) ^A	-
Astenia	ogółem	28 (34)	22 (27)	1,39 (0,68; 2,87)	-
	1 lub 2 stopnia	24 (29)	19 (23)	1,35 (0,63; 2,89)	-

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

	3 lub 4 stopnia	4 (5)	3 (4)	1,33(0,22; 9,38)	
Wymioty	ogółem	28 (34)	25 (30)	1,16 (0,57; 2,36)	-
	1 lub 2 stopnia	28 (34)	23 (28)	1,31 (0,64; 2,68)	-
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	2 (2)	0,13 (0,01; 2,13) ^A	-
Zmęczenie	ogółem	27 (32)	22 (27)	1,31 (0,64; 2,72)	-
	1 lub 2 stopnia	23 (28)	15 (18)	1,71 (0,77; 3,87)	-
	3 lub 4 stopnia	4 (5)	7 (8)	0,54 (0,11; 2,24)	-
Zmiana koloru włosów	ogółem	24 (29)	1 (1)	32,95 (5,01; 1371,21)	4 (3; 6)
	1 lub 2 stopnia	23 (28)	1 (1)	31,05 (4,70; 1294,40)	4 (3; 6)
	3 lub 4 stopnia	1 (1)	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95) ^A	-
Neutropenia	ogółem	24 (29)	3 (4)	10,71 (3,00; 57,44)	4 (3; 7)
	1 lub 2 stopnia	14 (17)	3 (4)	5,34 (1,40; 29,92)	8 (5; 24)
	3 lub 4 stopnia	10 (12)	0 (0)	23,57 (2,40; ∞)^B	-
Ból brzucha	ogółem	23 (28)	26 (32)	0,83 (0,40; 1,70)	-
	1 lub 2 stopnia	19 (23)	18 (22)	1,06 (0,48; 2,35)	-
	3 lub 4 stopnia	4 (5)	8 (10)	0,47 (0,10; 1,84)	-
Nadciśnienie	ogółem	22 (26)	4 (5)	7,03 (2,20; 29,24)	5 (4; 9)
	1 lub 2 stopnia	14 (17)	3 (4)	5,34 (1,40; 29,92)	8 (5; 24)
	3 lub 4 stopnia	8 (10)	1 (1)	8,64 (1,10; 388,00)	12 (6; 55)
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszkowa	ogółem	19 (23)	2 (2)	11,88 (2,67; 107,60)	5 (4; 9)
	1 lub 2 stopnia	14 (17)	2 (2)	8,12 (1,75; 75,27)	7 (5; 17)
	3 lub 4 stopnia	5 (6)	0 (0)	11,56 (0,93; ∞) ^B	-
Anoreksja	ogółem	18 (22)	17 (21)	1,06 (0,47; 2,40)	-
	1 lub 2 stopnia	16 (19)	16 (20)	0,99 (0,42; 2,30)	-
	3 lub 4 stopnia	2 (2)	1 (1)	1,94 (0,20; 18,91) ^A	-
Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej	ogółem	18 (22)	2 (2)	11,08 (2,48; 100,74)	6 (4; 10)
	1 lub 2 stopnia	15 (18)	2 (2)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
	3 lub 4 stopnia	3 (4)	0 (0)	7,48 (0,77; 72,94) ^A	-
Zaburzenia smaku	ogółem	17 (20)	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
	1 lub 2 stopnia	17 (20)	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	0 (0)	-	-
Krwawienia z nosa	ogółem	17 (20)	4 (5)	8,82 (1,92; 81,35)	7 (4; 15)
	1 lub 2 stopnia	16 (19)	4 (5)	4,66 (1,40; 19,90)	7 (5; 21)
	3 lub 4 stopnia	1 (1)	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95) ^A	-
Ból głowy	ogółem	15 (18)	11 (13)	1,42 (0,56; 3,68)	-
	1 lub 2 stopnia	15 (18)	10 (12)	1,59 (0,61; 4,23)	-
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	1 (1)	0,13 (0,002; 6,74) ^A	-
Bezsennaść	ogółem	15 (18)	10 (12)	1,59 (0,61; 4,23)	-
	1 lub 2 stopnia	15 (18)	10 (12)	1,59 (0,61; 4,23)	-
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	0 (0)	-	-
Wysypka	ogółem	15 (18)	4 (5)	4,30 (1,28; 18,51)	8 (5; 27)
	1 lub 2 stopnia	15 (18)	4 (5)	4,30 (1,28; 18,51)	8 (5; 27)
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	0 (0)	-	-
Trombocytopenia	ogółem	14 (17)	4 (5)	3,96 (1,16; 17,16)	9 (5; 38)
	1 lub 2 stopnia	11 (13)	4 (5)	2,98 (0,83; 13,33)	-

	3 lub 4 stopnia	3 (4)	0 (0)	7,48 (0,77; 72,94) ^A	-
Zapalenie błony śluzowej	ogółem	13 (16)	6 (7)	2,35 (0,78; 7,94)	-
	1 lub 2 stopnia	12 (14)	6 (7)	2,14 (0,70; 7,31)	-
	3 lub 4 stopnia	1 (1)	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95) ^A	-
Spadek masy ciała	ogółem	13 (16)	9 (11)	1,51 (0,55; 4,25)	-
	1 lub 2 stopnia	12 (14)	9 (11)	1,37 (0,49; 3,92)	-
	3 lub 4 stopnia	1 (1)	0 (0)	7,30 (0,14; 367,95) ^A	-
Zaparcia	ogółem	12 (14)	16 (20)	0,70 (0,28; 1,71)	-
	1 lub 2 stopnia	12 (14)	15 (18)	0,75 (0,30; 1,87)	-
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	1 (1)	0,13 (0,003; 6,74) ^A	-
Ból pleców	ogółem	10 (12)	14 (17)	0,67 (0,25; 1,74)	-
	1 lub 2 stopnia	10 (12)	10 (12)	0,99 (0,35; 2,82)	-
	3 lub 4 stopnia	0 (0)	4 (5)	0,10 (0; 1,47) ^B	-

*obliczenia autorów AEK na podstawie dostępnych danych, ^A obliczono metodą Peto, ^B obliczono metodą Mantela-Haenszla z korektą pól zerowych.

W grupie SUN+BSC w porównaniu z PLC+BSC istotnie statystycznie częściej występowały następujące działania niepożądane ogółem, 1-2 oraz 3-4 stopnia toksyczności: nadciśnienie, neutropenia; ogółem oraz 1-2 stopnia toksyczności: biegunka, zmiana koloru włosów, erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zaburzenia smaku, krwawienia z nosa, wysypka; ogółem: trombocytopenia. W stosunku do pozostałych działań niepożądanych nie wykazano różnic znamiennych statystycznie pomiędzy analizowanymi grupami.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze strony URPL, EMA i FDA są spójne z przedstawionymi w aktualnej ChPL Sutent®.

Dodatkową analizę bezpieczeństwa w analizie wnioskodawcy przeprowadzono na podstawie:

- 8 badań obserwacyjnych (nierandomizowanych, bez grupy kontrolnej, retrospektywnych): *Kulke 2008; Faivre 2006; Strosberg 2012; Okusaka 2012 abstrakt; Barriuso 2010 abstrakt; Ewer 2008; Khakoo 2008; Vignand-Courtin 2012.*
- 7 przeglądów systematycznych: *Choueiri 2010; Vaklavas 2010; Je 2009; Lipworth 2009; Zhu 2009; Rosenbaum 2008; Sivendran 2012.* Opis wyników przeglądów znajduje się w Tabeli 14.
- 3 opracowań wtórnych/przeglądów niesystematycznych: *Aparicio-Gallego 2011; Maitland 2008; Gupta 2011.*
- 3 case reports/case series: *Grande 2011; Lee 2011; Zugazagoita 2012.*

Badania obserwacyjne

- Badanie **Strosberg 2012** (prospektywne badanie II fazy, bez grupy kontrolnej, typu otwartego, sponsor: Pfizer Inc.) obejmowało 39 pacjentów z **wysoko lub średnio zróżnicowanym rakowiakiem lub pNET z przerzutami**, których leczono SUN w dawce **50 mg/d** (dawkę zredukowano do **37,5 mg/d** z powodu działań niepożądanych) przez 8 cykli lub do wystąpienia progresji choroby po embolizacji tętnicy wątrobowej. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należały zmęczenie i nudności (23% pacjentów) oraz nadciśnienie (8%).
- W retrospektywnym badaniu **Vignand – Courtin 2012** odnotowano po SUN **37,5 do 50 mg/d** u 8 pacjentów z obecnymi nowotworami różnego typu odnotowano 47 działań niepożądanych. Do najczęściej występujących zaliczono zmiany skórne w obrębie narządów płciowych, wykwity skórne i zespół ręka-stopą.
- Badanie **Kulke 2008** (wieloośrodkowe, nierandomizowane badanie II fazy, typu otwartego, sponsor: Pfizer, *Caring for Carcinoid Foundation* i inni) przeprowadzono wśród 107 pacjentów leczonych SUN w dawce **50 mg/d**, z których 66 osób miało **zaawansowany pNET z przerzutami**. Średni okres obserwacji oszacowano na 12,5 miesiąca. Pacjenci z pNET byli wcześniej leczeni operacyjnie (98,5%), systemowo (60,6%) lub radioterapią (16,7%). Najczęściej występującym

działaniem niepożądanym związanym z leczeniem było zmęczenie, u 15,9% całkowitej populacji pacjentów wystąpiło nadciśnienie.

- W retrospektywnym badaniu **Ewer 2008** po SUN **50 mg/d** w okresie obserwacji 33,6 tygodnia (mediana) u 8 pacjentów (11%) z GIST wystąpiły **zdarzenia sercowo-naczyniowe**, w tym zastoinowa niewydolność serca III-IV klasy NYHA (n=6), zawał serca niezakończony zgonem (n=1) i zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych po obciążającej operacji (n=1). SUN był związany z wystąpieniem **nadciśnienia** (47%) i spadku frakcji wyrzutowej lewej komory serca.
- Natomiast w retrospektywnym badaniu **Khakoo 2008** po 1-rocznym leczeniu SUN u 6 pacjentów (2,7%) z różnego rodzaju nowotworami miała miejsce **niewydolność serca** prowadząca do poważnej zachorowalności i/lub zgonu.
- W badaniu I fazy **Faivre 2006** u 9 (33,3%) pacjentów z zaawansowanym nowotworem litym (w tym 4 osoby z NET) przyjmujących SUN w dawce **50 mg/d** zanotowano następujące działania niepożądane 3-4 stopnia toksyczności: **zmęczenia, neutropenia, trombocytopenia, obrzęk obwodowy**. Po podaniu dawek ≥ 50 mg/d obserwowano ponadto: wymioty, nadciśnienie, zapalenie żył, zatorowość płucną, erytrodyzestezię dłoniowo-podeszwową, zapalenie przełyku (3-4 stopnia toksyczności wg NCI-CTC).
- Nie przedstawiono wyników badań obserwacyjnych **Okusaka 2012** oraz **Barriuso 2010**, ponieważ były one dostępne jedynie w postaci abstraktu.

Opracowania wtórne (*Aparicio-Gallego 2011; Maitland 2008; Gupta 2011*) wskazują na zwiększoną częstość występowania nadciśnienia tętniczego po podaniu SUN.

Case reports/case series

U 1 pacjentki z przerzutowym pNET z progresją po podaniu SUN 37,5 mg/d z oktreotydem Lar (od X.2009 r. do IX.2010 r.) zanotowano wystąpienie **trombocytopenii i zmęczenia** 2 stopnia toksyczności (Grande 2011). U 1 pacjenta z nieczynnym przerzutowym pNET po podaniu SUN wystąpiły: **nawracające epizody głodu, kołatania serca, pocenia się i osłabienia podczas snu**, a następnie **hipoglikemia** związana z leczeniem (Lee 2011). U 1 pacjentki z zespołem Wermera (*Multiple Endocrine Neoplasia typu I*) po podaniu SUN 50 mg/d stwierdzono bóle brzucha oraz wystąpienie spontanicznego krwiaka okołonerkowego bez obecnych krwawień oraz hospitalizowanego (Zugazagoitia 2012).

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie mają terapie z użyciem: analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd); chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna), analogów somatostatyny znakowanych Itrrem-90 i Lutetem-177; interferonu alfa; wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus; nowych chemioterapeutyków: temzolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna, selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowaną 90Y-mikrosferami.

Według danych przekazanych przez NFZ w toku prac nad opracowaniem Polsce w finansowane: były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondasteron), ewerolimus, sunitynib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny). W opinii 4 z 6 ekspertów, którzy przekazali AOTM opinie stwierdzono, że sunitynib nie zastępuje innych terapii.

W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające) uzasadniając wybór brakiem zarejestrowanych wskazań, innymi drogami podania, brakiem bezpośrednich badań oraz brakiem informacji o refundacji pozostałych stosowanych leków. Według AOTM, w świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu jako potencjalnego komparatora finansowanego w Polsce.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją *Raymond 2011* porównujące efektywność kliniczną SUN + BSC vs. PL+BSC. Badanie uzyskało 5 punktów skali Jadad. W trakcie trwania badania zostało ono przerwane z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z oceną skuteczności sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego. Chorzy z grupy PL+BSC przeszli do grupy SUN+BSC w ramach oddzielnego badania otwartego. Może to skutkować przeszacowaniem różnic pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC odnośnie:

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

Pomiędzy grupami nie wykazano znamienych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi, choroby stabilnej, braku możliwości oceny odpowiedzi, oceny jakości życia (dla parametrów wyżej nie wymienionych), zgonu w okresie leczenia, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz zgonu, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych (wyżej nie wymienionych).

Wystąpienie progresji choroby oraz ciężkich działań niepożądanych ogółem znalazło się na granicy istotności statystycznej pomiędzy analizowanymi grupami.

Na podstawie ChPL Sutentu® oraz odnalezionych przeglądów literatury, opisów przypadków przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia odnotowano również niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W analizie wnioskodawcy opisano wyniki przeprowadzonego wyszukiwania analiz ekonomicznych oceniających opłacalność stosowania sunitynibu w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Przeszukano następujące bazy medyczne: *Medline* przez *PubMed*, *The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, The Cochrane Controlled Trials Register)*, *Embase* oraz medyczne serwisy internetowe: *NICE (National Institute for Clinical Excellence)*, *CRD (Center for Reviews and Dissemination)*. Dodatkowo analizowano niezależnie wyszukane opracowania wtórne (artykuły poglądowe i przeglądy systematyczne medycznych serwisów internetowych).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 analiz ekonomicznych zaprezentowanych w abstraktach konferencyjnych spełniających kryteria włączenia: *Soares 2012, Johns 2012, Kansal 2011, Casciano 2012, Chi-Chan 2012*. W poniższej tabeli przedstawiono opis odnalezionych analiz ekonomicznych. Przedstawiono także wyniki niepublikowanej analizy koszty-użyteczność, która została opisana w pozytywnej rekomendacji SMC z 2011 roku dotyczącej finansowania preparatu Sutent® w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych pacjentów z progresją choroby.

Tabela 26. Opublikowane analizy ekonomiczne (na podstawie Tabeli 85 AE)

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
Rekomendacja SMC 2011	Szkocja	SUN+BSC vs. BSC Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	Analiza użyteczności kosztów Perspektywa społeczna 10-letni horyzont czasowy Lata życia skorygowane o jakość (QALY). Użyteczności stanów zdrowia przed i po progresji zostały oparte na konwersji kwestionariusza EORTC z badania klinicznego (Raymond 2011) na standardową skalę miary użyteczności. Użyteczność w stanie „przed progresją” równa jest 0,73; użyteczność w stanie „po progresji” – 0,596	Inkrementalny koszt leczenia 1 pacjenta sunitynibem: 33 518£; Inkrementalny QALY: 1,39 ICUR: 24 098£/QALYG Akceptowalna efektywność kosztowa z uwzględnieniem zaproponowanego <i>Patient Access Scheme</i> .
Soares 2012 (poster)	Portugalia	SUN+BSC vs. PL+BSC Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	Perspektywa płatnika publicznego (NHS) Analiza efektywności kosztów Dożywni horyzont czasowy (10 lat) Dyskontowanie: 5% dla kosztów i efektów	Analiza podstawowa: koszty całkowite: SUN + BSC: 54 215€; PL + BSC: 10 239€. ICER: 24 035€/LYG; Analiza scenariuszy: koszty całkowite: SUN + BSC: 54 215€; PL + BSC: 13 611€. ICER: 34 387€/LYG Interwencja została uznana za efektywną kosztowo (sunitynib jest terapią bardziej skuteczną i droższą).
Johns 2012 (poster)	Szkocja i Walia	SUN+BSC vs. PL+BSC Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	Analiza użyteczności kosztów Analiza efektywności kosztów Perspektywa płatnika publicznego Dożywni horyzont czasowy (10 lat) Dyskontowanie: 3,5% dla kosztów i efektów	koszty całkowite: SUN + BSC: 41 803 £; PL + BSC: 10 387£ koszt inkrementalny: 31 416£ ICER: 13 458£ ICUR: 22 587£ 2) ICUR (przy założeniu HR dla OS 0,41): 36 215£ Sunitynib uznano za efektywny kosztowe w porównaniu do PL.

Badanie	Kraj	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
<i>Kansal 2011</i> (poster)	Norwegia	SUN +BSC vs. PL+BSC Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	Analiza użyteczności kosztów Analiza efektywności kosztów Perspektywa płatnika publicznego dożywotni horyzont czasowy (10 lat) Dyskontowanie 4% dla kosztów 1,5% dla efektów	koszty całkowite: SUN + BSC: 48 388€; PL + BSC: 7 267€ koszt inkrementalny: 41 121€ ICER: 31 067€ ICUR: 52 401€ ICUR przy założeniu HR oszacowanego metodą RPSFT z korektą o crossover: 36 571€ Sunitynib uznano za efektywny kosztowe w porównaniu do PL+BSC.
<i>Casciano 2012</i> (abstrakt)	USA	ewerolimus vs. sunityn b Pacjenci z zaawansowanym, postępującym pNET (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami)	Analiza użyteczności kosztów Analiza efektywności kosztów Perspektywa płatnika publicznego Dożywotni horyzont czasowy Brak danych dot. dyskontowania	Efekty inkrementalne: 0,448 LYG; 0,304 QALY Koszt inkrementalny: 12 673\$ ICER: 28 281\$ ICUR: 41 702\$
<i>Chi-Chan 2012</i> (abstrakt – na podstawie opisu wnioskodawcy)	Meksyk	Sunityn b+BSC vs. PL+BSC Pacjenci z nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi pNET	Analiza efektywności kosztów Perspektywa płatnika: <i>Social Security Mexican Institute</i> (IMSS) Horyzont czasowy 10 lat Dyskontowanie 5% dla kosztów i efektów	Efekty inkrementalne: 1,18 LYG; 0,49 LYGPF 0,70 QALYG Koszt inkrementalny: 20 854\$ ICER: 17 661\$/LYG ICER: 42 157\$/LYGPF ICUR: 29 808\$/QALYG

We wszystkich odnalezionych analizach stwierdzono, że leczenie sunitynibem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty.

Odnalezione publikacje mają formę abstraktów lub posterów i nie zawierają dokładnego opisu zastosowanej metodyki analizy. W trakcie prac nad niniejszym raportem nie odnaleziono opublikowanych wyników innych analiz ekonomicznych.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby z zastosowaniem sunitynibu (preparatu Sutent®, opakowanie zawierające 28 kapsułek twardej w dawce 12,5 mg oraz 25 mg), podawanego wraz z towarzyszącym najlepszym leczeniem wspomagającym (BSC) w ramach programu lekowego.

Technika analityczna

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono:

- analizę koszty-konsekwencje,
- analizę koszty-użyteczność (CUA, koszt uzyskania 1 QALY),
- dodatkową analizę koszty-efektywność (CEA; koszt uzyskania 1 LYG oraz koszt uzyskania 1 LYGPF). Dodatkową CEA przeprowadzono ze względu na istotne statystycznie różnice ryzyka wystąpienia ocenianych punktów końcowych pomiędzy SUN+BSC oraz PL+BSC wykazane w analizie klinicznej.

Przeprowadzono także jednokierunkową analizę wrażliwości oraz wielowymiarową analizę scenariuszy skrajnych.

Porównywane interwencje

W analizie wnioskodawcy 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.

Perspektywa

Analizę koszty-użyteczność oraz dodatkową analizę koszty-efektywność przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (tj. podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy: NFZ i pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie wnioskodawcy przyjęto dożywotni horyzont czasowy, zarówno dla kosztów, jak i wyników zdrowotnych, zgodny z oczekiwanym dalszym czasem przeżycia chorych od momentu rozpoczęcia terapii. Obliczenia w modelu przeprowadzono do końca 10 roku (130 cykli 4-tyg.) – do tego okresu prawdopodobieństwo dożycia pacjenta wynosi mniej niż 0,001. Na tej podstawie założono, że okres ten będzie odpowiadał w przybliżeniu okresowi dożywotniemu.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej wnioskodawcy przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych. Założenia są zgodne z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty sunitynibu,
- koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego,
- koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem sunitynibu w ramach programu lekowego,
- koszty analogów somatostatyny (oktreotyd),
- koszty najlepszego leczenia wspomagającego (BSC),
- koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych,
- koszty opieki paliatywnej (faza terminalna choroby).

Model

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na modelu decyzyjnym Markowa, skonstruowanym z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro 2009*. Strukturę drzewa decyzyjnego oparto na danych z badania klinicznego *Raymond 2011*, danych o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinię eksperta medycznego.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Współczynnik *compliance* – w analizie wnioskodawcy uwzględniono wskaźnik *compliance* zaczerpnięty z badania *Raymond 2011* na poziomie 91,3% dla grupy otrzymującej sunitynib, oszacowany jako stosunek podanych dawek do liczby planowanych dawek 37,5 mg/dobę.

[Redacted]



Walidacja przeprowadzona w analizie wnioskodawcy:

- w analizie wnioskodawcy przeprowadzono walidację wewnętrzną w celu ujawnienia ewentualnych błędów poprzez wprowadzenie zerowych i skrajnych wartości oraz testowanie powtarzalności wyników przy wielokrotnym wprowadzeniu tych samych danych do modelu. Walidacja wewnętrzna nie wykazała błędów.
- w analizie wnioskodawcy zaznaczono również, iż walidacja zewnętrzna (odnosząca się do zgodności wyników modelowania a bezpośrednimi dowodami empirycznymi) nie była możliwa do przeprowadzenia ze względu na brak opublikowanych długoterminowych badań klinicznych oceniających skuteczności komparatora w porównaniu z ocenianą interwencją.
- dodatkowo w ramach walidacji konwergencji przeprowadzono wyszukiwanie analiz ekonomicznych oceniających opłacalność leczenia z zastosowaniem interwencji w rozważanej populacji. Opis odnalezionych analiz zamieszczono w Tabeli 26. We wszystkich odnalezionych analizach stwierdzono, że leczenie sunitynibem w porównaniu do terapii standardowej jest droższe, ale przynosi lepsze efekty.

W analizie wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych zakładającą scenariusze optymistyczny oraz pesymistyczny. Jednokierunkowa analiza wrażliwości dotyczyła parametrów kosztowych, efektów zdrowotnych, dyskontowania oraz horyzontu czasowego.

Tabela 28. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

[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]
[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]

*przy założeniu, że pacjent rozpocznie program lekowy w 2014 r.

Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdział 4.7.Ograniczenia analizy)

Według autorów analizy wnioskodawcy rzadkość występowania pNET znacząco ogranicza ilość danych dotyczących leczenia i rokowania, które są dostępne w tej grupie pacjentów. Sytuacja ta prowadzi do najważniejszych ograniczeń modelu i analizy. Poniżej przedstawiono wymienione przez wnioskodawcę ograniczenia analizy:

- Analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w analizie wnioskodawcy opierała się na wynikach jednego badania klinicznego. Wykorzystanie danych tylko z jednego źródła, może niekiedy prowadzić do wniosków obarczonych znacznym błędem. Należy jednak zwrócić uwagę, iż dane wykorzystane w analizie, pochodzące z publikacji *Raymond 2011* odnoszą się do populacji docelowej zgodnej z ChPL Sutent®.
- W analizie podstawowej przyjęto założenie zgodne z ChPL Sutent® (w zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu) i uwzględniono wcześniejsze przerwanie leczenia u części pacjentów wskutek wystąpienia działań niepożądanych czy też rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia progresji (do oszacowania zużycia sunitynibu wykorzystano dane na temat mediany czasu przyjmowania leku zaczerpniętej z badania klinicznego *Raymond 2011* wynoszącej 4,6 miesiąca). Niestety również przyjęcie takiej strategii wiąże się z ograniczeniami, które mogą wpłynąć na wartość współczynnika ICUR/ICER. Przyjęty czas terapii (4,6 miesiąca) jest prawdopodobnie zaniżony ze względu na znamienne dłuższe przeżycie bez progresji choroby w populacji pacjentów z pNET stosujących terapię SUN+BSC (mediana czasu do wystąpienia progresji wynosi 11,4 miesiąca (95% CI: 7,4; 19,8)).
- Mając świadomość, że przyjęcie założeń analizy podstawowej może zaniżyć wartość ICUR/ICER rozważono w ramach analizy wrażliwości wariant konserwatywny, w którym nie uwzględniono mediany podawania sunitynibu (wariant ten nie uwzględnia sytuacji w której leczenie zostało przerwane na skutek np. AE). Ostatecznie należy mieć na uwadze, że współczynnik ICUR/ICER zawiera się w przedziale utworzonym przez wartości oszacowane w analizie podstawowej oraz w analizie wrażliwości z założeniem konserwatywnym co do długości terapii sunitynibem.
- Zgodnie z ChPL Sutent® w przypadku pNET można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawkowanie w badaniu III fazy również mogło być modyfikowane w zależności od toksyczności oraz AE, jednakże nie było wystarczających danych do oszacowania średniej podawanej dawki sunitynibu. Ponieważ brak jest danych o średniej dawce leku w populacji docelowej pacjentów z pNET, trudno stwierdzić jak bardzo został zawyżony bądź zaniżony współczynnik ICUR/ICER. Jednakże w sytuacji braku odpowiednich danych, przyjęcie założeń konserwatywnych (dawkowanie równe 37,5 mg/dobę) stanowi standardowe postępowanie, które wpływa na zwiększenie wiarygodności analizy. Należy mieć również na uwadze, że przyjęcie założeń konserwatywnych w tej sytuacji gwarantuje, że współczynnik ICUR/ICER nie przekroczy oszacowanej wartości.
- Z powodu braku szczegółowych danych w badaniu *Raymond 2011* odnośnie zużycia zasobów związanych z najlepszym leczeniem wspomagającym, koszty BSC zostały oszacowane z uwzględnieniem jedynie leczenia przeciwbólowego (według opinii eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane i silnie zależy od stanu zdrowia pacjenta, jednakże za standard leczenia wspomagającego można uznać leczenie przeciwbólowe). Nie wpływa to na wartość współczynnika ICUR/ICER gdyż koszt BSC nie jest różniący pomiędzy rozważanymi grupami terapeutycznymi (nie podano w badaniu *Raymond 2011* odsetka pacjentów stosujących BSC w poszczególnych grupach). Jednakże koszt całkowity porównywanych grup terapeutycznych w rzeczywistości może być wyższy.
- Dodatkowe ograniczenie analizy może wynikać ze sposobu szacowania kosztów działań niepożądanych. W analizie założono, że występują one niezależnie. W rzeczywistości więcej niż dwa lub więcej działań niepożądanych może wystąpić jednocześnie. W związku z tym, że niejednokrotnie wymagają one zastosowania tych samych procedur leczniczych, które będą wykonywane w tym samym czasie, koszty leczenia działań niepożądanych mogą być przeszacowane.
- Istnieje niewielka liczba źródeł, które zawierają dane na temat użyteczności w wysoko zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych trzustki. Wartość użyteczności dla „stanu wyjściowego” uzyskano z badania *Raymond 2011* poprzez przekalkulowanie użyteczności cząstkowych podanych w skali EORTC QLQ-C30 w pierwszym cyklu leczenia na użyteczności w skali EQ-5D. Dla stanu modelu „progresja choroby” wartość użyteczności zaczerpnięto ze szkockiej

rekomendacji dla leku Sutent® w analizowanym wskazaniu wydanej przez *The Scottish Medicines Consortium (SMC)*. Ponadto podjęto się próby oszacowania użyteczności w stanie „progresja choroby” w celu uzyskania alternatywnych wartości użyteczności. Otrzymana średnia wartość użyteczności (0,596) jest zbieżna z wartością zawartą w szkockiej rekomendacji. Wartości skrajne wykorzystano w analizie wrażliwości.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	-
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	?	W świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie również ewerolimusu jako potencjalnego komparatora dla sunitynibu finansowanych w Polsce.
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	-
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa płatnika (NFZ) oraz perspektywa wspólna.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	-
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	-
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	W analizie przyjęto 10-letni horyzont czasowy, co odpowiada dożywotniemu horyzontowi.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	-
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Nie stwierdzono błędów.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

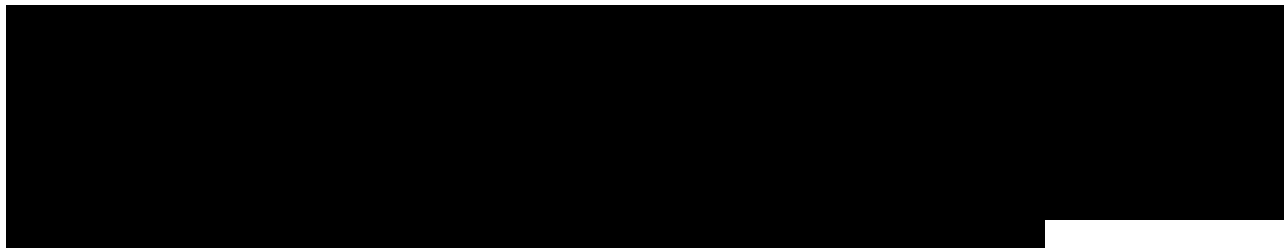
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy oparto na modelu decyzyjnym Markowa skonstruowanym z wykorzystaniem programu *TreeAge Pro 2009*. Strukturę drzewa decyzyjnego oparto na danych z badania klinicznego *Raymond 2011*, dane o przebiegu analizowanej jednostki chorobowej oraz opinię eksperta medycznego. Dokładny opis modelu zawarto w Rozdziale 4.2.

Analitycy AOTM przeprowadzili sprawdzenie modelu wnioskodawcy poprzez wprowadzenie skrajnych wartości parametrów, sprawdzenie wartości wejściowych parametrów oraz sprawdzenie poprawności programowania modelu. Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu. Sprawdzone parametry były prawidłowe.

Należy zaznaczyć, że w analizie wnioskodawcy nie uwzględniono ewerolimusu jako aktywnego, refundowanego w ramach chemioterapii niestandardowej komparatora. Badania bezpośrednio porównujące sunitynib i ewerolimus są niedostępne, więc konieczne byłoby przeprowadzenie mało wiarygodnego porównania pośredniego.

Wnioskodawca stwierdził, że uwzględnienie jedynie leczenia przeciwbólowego w BSC „nie wpływa ... na wartość współczynnika ICUR/ICER gdyż koszt BSC nie jest różniący pomiędzy rozważanymi grupami terapeutycznymi (nie podano w badaniu Raymond 2011 odsetka pacjentów stosujących BSC w poszczególnych grupach).” W opinii AOTM koszt ten jest różniący ze względu na różnice w OS, jednakże jego wpływ na wyniki będzie marginalny.



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono wyniki analizy kosztów-konsekwencji przeprowadzonej przez wnioskodawcę.

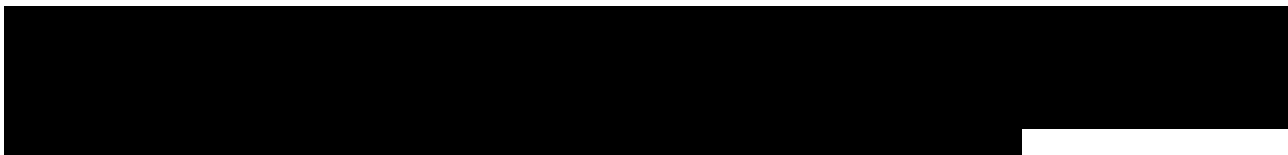
Tabela 30. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania SUN+BSC z PL+BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

Tabela 31. Zestawienie kosztów dla porównania SUN+BSC z PL+BSC w dożywotnim horyzoncie czasowym

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

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy koszty-użyteczność dla porównania 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]



W analizie wnioskodawcy przeprowadzono także dodatkową analizę koszty-efektywność. Wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej.

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



4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy



Tabela 34. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy

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

Wyniki analizy progowej w dodatkowej analizie koszty-efektywność przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Wyniki analizy progowej wnioskodawcy w dodatkowej analizie koszty-efektywność

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

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W ramach analizy wnioskodawcy przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, w której oceniono wpływ zmiany kluczowych parametrów. Wartości parametrów oraz wyniki analizy wrażliwości przedstawiono poniżej (wybaldowano dane, których przyjęcie powoduje zminę wnioskowania z analizy).

Tabela 36. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

[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]	[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]	[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]	[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]

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

[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]	[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]
[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]	[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]	[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]

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Lp	Nazwa leku	Działanie	Kod ATC	Kod NLP	Kod NLP	Działanie		Kod NLP	Kod NLP	Kod NLP	Działanie	
						1	2				1	2
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]												
[REDACTED]												
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Lp	Nazwa leku	Działanie	Kod ATC	Kod NLP	Kod NLP	Działanie farmakologiczne		Wskazania	Dawkowanie	Forma dawkowania	Czas trwania	Wskazania	
						Wskazania	Wskazania					Wskazania	Wskazania
1	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
2	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
3	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
4	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
5	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
6	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
7	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
8	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
9	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
10	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

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

* -użyteczności w „stanie wyjściowym”, ** -użyteczności w stanie „progresja choroby”

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

Tabela 37. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości – parametry, których zmiana powoduje zmianę wniosku z analizy

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

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

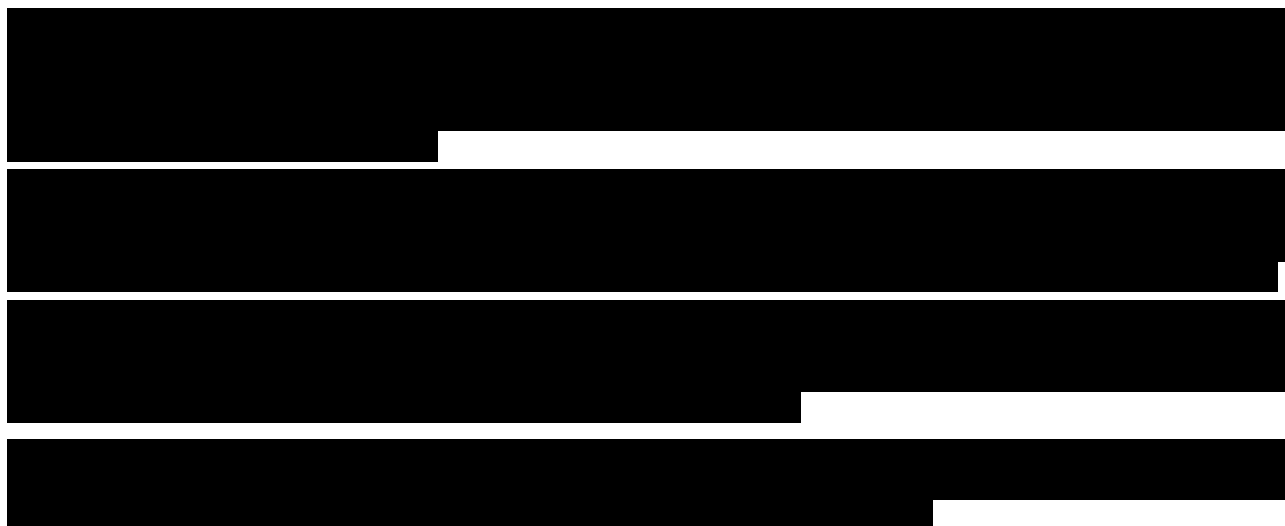
Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania terapii SUN+BSC w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w porównaniu do PL+BSC w ramach analizy koszty-użyteczność oraz dodatkowej analizy koszty-efektywność. Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa w dożywotnim horyzoncie czasowym (10 lat). Uwzględniono perspektywę płatnika (NFZ) oraz perspektywę wspólną. Efekty kliniczne zaczerpnięto z AKL. Uwzględniono koszty: SUN, związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, diagnostyki i monitorowania, analogów somatostatyny, BSC, leczenia działań niepożądanych i opieki paliatywnej. Przyjęto roczne stopy dyskontowe 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Głównymi ograniczeniami analizy są:

- analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w analizie wnioskodawcy opierała się na wynikach jednego badania klinicznego,
- przyjęcie założeń dotyczących m.in. mediany czasu przyjmowania leku, przyjęcie dawkowania,
- koszty BSC zostały oszacowane jedynie odnośnie zużycia leczenia przeciwbólowego,
- mała liczba danych na temat użyteczności w badanej populacji.



5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było przedstawienie wydatków NFZ w przypadku refundacji leku Sutent® zawierającego sunitynib (opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

W analizie zamieszczono również analizę wpływu na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz dyskusję dotyczącą aspektów społecznych i etycznych wprowadzenia refundacji preparatu Sutent®.

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową w analizie stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

Wielkość populacji oszacowano na podstawie danych GUS dotyczących populacji osób dorosłych w Polsce, danych epidemiologicznych zawartych w literaturze medycznej oraz opinii eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.

Perspektywa

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne (NFZ). Wybór perspektywy uzasadniono sposobem finansowania świadczeń w ramach programów lekowych – bezpłatne dla pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę wpływu na budżet płatnika przeprowadzono dla dwuletniego horyzontu czasowego - lata 2014-2015.

Kluczowe założenia

- W analizie założono dwa scenariusze:
 - scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent®) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
 - scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1079.0 Sunitynib. Lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i będzie bezpłatny dla pacjenta.

- W analizie rozważono strategie leczenia oceniane w analizie ekonomicznej, czyli SUN+BSC oraz PL+BSC.

- W analizie uwzględniono wskaźnik *compliance* z badania Raymond 2011 na poziomie 91,3%.
- W ramach analizy wrażliwości oceniono wpływ następujących parametrów na wyniki analizy podstawowej: wskaźnik *compliance* na poziomie 100%, brak uwzględnienia kosztów stosowania analogów somatostatyny oraz kosztów opieki paliatywnej w koszcie całkowitym przypadającym na pacjenta oraz maksymalny udział w rynku sunitynibu.

Koszty

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano następujące kategorie kosztów:

- Koszty sunitynibu;
- Koszty związane z podaniem leku w ramach programu lekowego;
- Koszty diagnostyki i monitorowania terapii z zastosowaniem sunitynibu w ramach programu lekowego;
- Koszty monitorowania leczenia;
- Koszty analogów somatostatyny (oktreotydy);
- Koszty najlepszego leczenia wspomagającego (ang. best supportive care, BSC);
- Koszty leczenia poważnych i ciężkich działań niepożądanych;
- Koszty opieki paliatywnej (faza terminalna choroby).

Ograniczenia według wnioskodawcy

„Z powodu trudności, jakie sprawia dokładne oszacowanie udziałów poszczególnych metod leczenia, stosowanych u chorych z pNET posłużono się opinią eksperta medycznego. W rzeczywistości liczba pacjentów kwalifikujących się do programu leczenia sunitynibem może być inna. Należy mieć jednak na uwadze, że rzeczywisty udział terapii jest trudny do skalkulowania, ponieważ wybór terapii w praktyce zależy od lekarza i chorego oraz zamożności ośrodka i siłą rzeczy opiera się na pewnych założeniach. Z tego względu w kalkulatorze sporządzonym w programie MS Excel przetestować można założenia dotyczące udziału w rynku sunitynibu (w zakresie 0-100%) oraz BSC (w zakresie 0-100%).”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wielkość badanej populacji oszacowano na podstawie danych GUS dotyczących populacji osób dorosłych w Polsce, danych epidemiologicznych zawartych w literaturze medycznej oraz opinii eksperta medycznego w drodze bezpośredniej konsultacji.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	?	W świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu jako komparatora obecnie stosowanych i finansowanych w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	Udziały sunitynibu oraz BSC w przedmiotowej populacji w scenariuszu „nowym” przyjęto w oparciu o opinię jednego eksperta, co wpływa na poziom wiarygodności.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Wyniki są zbliżone, jednakże nie można jednoznacznie wnioskować o spójności danych ze względu na ograniczony dostęp pacjentów do chemioterapii niestandardowej.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają dostępność leku w ramach programu lekowego bezpłatnie dla pacjenta.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie Sutentu® do grupy limitowej 1079.0 Sunitynib
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	██████	██████████
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono błędów.

Ograniczenia analizy wpływające na jej jakość i poziom wiarygodności:

- Oszacowanie liczebności populacji docelowej oparto na wykorzystaniu wielu danych epidemiologicznych z różnych źródeł oraz na opinii 1 eksperta. Warto jednak zaznaczyć, że oszacowanie populacji przedstawione przez wnioskodawcę jest spójne z większością opinii ekspertów.
- W analizie nie rozważono innych poza SUN+BSC oraz PL+BSC schematów postępowania. Potencjalnym komparatorem finansowanym w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej jest ewerolimus.
- Udziały sunitynibu oraz BSC w przedmiotowej populacji przyjęto w oparciu o opinię 1 eksperta, co wpływa na poziom wiarygodności.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie populacji przedstawione w analizie wnioskodawcy.

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie danych otrzymanych z NFZ dotyczących kosztów oraz liczby pacjentów z rozpoznaniem C25.4.

Tabela 40. Oszacowanie populacji docelowej przedstawione przez NFZ.

Liczba Pacjentów		2010	2011	2012	I kw. 2013
Liczba pacjentów z rozpoznaniem C25.4		91	97	102	47
W ramach chemioterapii*		16	6	14	10
W ramach chemioterapii niestandardowej	Ewerolimus	0	3	5	2
	Oktreotyd	6	4	7	4
	Sunitynib	0	1	2	1

*nie uwzględniono terapii ondansetronem

Sumaryczne liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową (pacjent mógł przyjmować więcej niż jedną terapię) są zbliżone do oszacowania populacji, u których może być stosowana wnioskowana technologia. Należy mieć na uwadze, że pacjenci mogą mieć ograniczony dostęp do leczenia i ich liczba może być zaniżona.

Oszacowania wnioskodawcy są spójne z większością oszacowań przedstawionych przez ekspertów (tabela poniżej).

Tabela 41. Oszacowanie populacji docelowej przedstawione przez ekspertów.

Ekspert	Oszacowanie populacji docelowej
[REDAKTOWANE]	Wg oszacowania ośrodków polskich prowadzących tego typu pacjentów – około 15 chorych na rok .
[REDAKTOWANE]	Po uwzględnieniu wskazań w przedstawionym projekcie programu oraz uwarunkowań klinicznych i możliwości stosowania innych metod leczenia, zastosowanie sunitynibu mogłoby dotyczyć 50-80 chorych rocznie .
[REDAKTOWANE]	Liczba pacjentów z nieoperacyjnymi, wysokoźródnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do progresji choroby (tzn. całkowita populacja pacjentów, u których sunityn b może być stosowany) – 20/rok
[REDAKTOWANE]	Szacowana liczba potencjalnych chorych mogących spełniać kryteria do leczenia sunitynibem to ok. 20/rok w skali kraju .
[REDAKTOWANE]	Liczba osób, która wypełni kryteria kwalifikacyjne do leczenia to 8-10 osób rocznie na terenie całego kraju.
[REDAKTOWANE]	Szacowana liczba potencjalnych chorych mogących spełniać kryteria do leczenia sunitynibem to ok. 20-30/rok w skali kraju .

Przedstawione poniżej w tabelach oszacowania kosztów w poszczególnych scenariuszach oparto na wynikach oszacowania liczebności pacjentów.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący

Table with 4 columns and multiple rows, containing budget impact data for the existing scenario. Many cells are redacted with black boxes.

* sunitynib jest finansowany w ramach programu „chemioterapia niestandardowa” nie dłużej niż do końca 2013 r.

Tabela 43. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy

Table with 4 columns and multiple rows, containing budget impact data for the new scenario. Many cells are redacted with black boxes.

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Table with 4 columns and multiple rows, containing incremental costs/savings data for the base variant. Many cells are redacted with black boxes.

[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]	[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]

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy scenariuszy skrajnych z podaniem wysokości dodatkowych kosztów poniesionych przez płatnika.

Tabela 45. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

[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]
[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]



W poniższej tabeli przedstawiono wyniki analizy wrażliwości oceniającej wpływ trzech parametrów na wyniki analizy podstawowej.

Tabela 46. Wyniki analizy wpływu na budżet: analiza wrażliwości, koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne

[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]	[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]

* spadek (-)/wzrost (+) kosztu inkrementalnego w stosunku do stanu podstawowego



5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wnioskodawcy było przedstawienie wydatków NFZ w przypadku refundacji leku Sutent® zawierającego sunitynib (opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w Polsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla dwuletniego horyzontu czasowego 2014-2015.

W analizie założono dwa scenariusze:

- scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent®) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
- scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1079.0 Sunitynib. Lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i będzie bezpłatny dla pacjenta.

Oszacowanie populacji przedstawione przez wnioskodawcę jest spójne z opiniami ekspertów i zbliżone do danych otrzymanych z NFZ.

Ograniczeniem analizy jest oparcie przyjętego udziału poszczególnych metod leczenia w scenariuszu „nowym” została oparta na opinii jednego eksperta. W analizie nie rozważono innych poza SUN+BSC oraz PL+BSC schematów postępowania. Potencjalnym komparatorem finansowanym w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej jest ewerolimus.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

W nadesłanych przez ekspertów klinicznych opiniach nie odniesiono się do zapisów programu lekowego.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

Analicy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji klinicznych dla stosowania sunitynibu we wnioskowanym wskazaniu na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia w dniach 05-06.06.2013, z użyciem słów kluczowych *neuroendocrine tumor, pancreas, pancreatic cancer/tumor, sunitynib i Sutent*. Odnaleziono osiem rekomendacji, z czego pięć było pozytywnych (ENETS 2012, NCCN 2013, FFCO 2011, UKINETS 2011 oraz NG 2010) i trzy wskazujące sunitynib jako obiecującą lub innowacyjną terapię (odpowiednio ESMO 2010, NANETS 2010 oraz PSGN 2008).

Tabela 48. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
ENETS 2012 Europa <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne leczenia pacjentów z neuroendokrynnymi nowotworami przewodu pokarmowego	Konsensus ekspertów	W rekomendacjach zaznaczono, że sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii. Wyniki badania III fazy wskazują na skuteczność sunitynibu w progresyjnym pNET. Głównym wskazaniem sunitynibu jest stosowanie w II lub III linii leczenia.
NCCN 2013 USA <u>Źródła finansowania:</u> brak informacji	Wytyczne leczenia nowotworów neuroendokrynnych	Konsensus ekspertów NCCN	Sunitynib (37,5 mg/d) jest jedną z opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu miejscowo regionalnego nieoperacyjnego i/lub z odległymi przerzutami pNET w przypadku wystąpienia objawów, klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby (kategoria rekomendacji 2A - na podstawie niższych dowodów naukowych; osiągnięto jednolity konsensus, że stosowanie interwencji jest odpowiednie).
FFCD 2011 Francja	-	-	Sunitynib (37,5 mg/j) zaleca się do stosowania w II linii leczenia wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami pomimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (>30-50%) i/lub z przerzutami do kości (poziom rekomendacji: A - nie podano wyjaśnienia).
UKINETS 2011 UK <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Pharmaceuticals UK Ltd oraz Ipsen UK	Leczenie guzów neuroendokrynnych (NETs)	Systematyczny przegląd literatury oraz panel ekspercki.	Sunitynib (lub ewerolimus) może być stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub z przerzutami) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją (w ocenie radiologicznej w ciągu 12 miesięcy). poziom dowodów 1, stopień rekomendacji A - dobre dowody naukowe sugerują, że korzyści kliniczne przeważają nad potencjalnym ryzykiem, lekarze powinni przedyskutować opcję terapeutyczną z pacjentem
NG (Nordic Guidelines) 2010 Kraje nordyckie	Diagnoza i leczenie GEP-NET	Panel ekspertów	Sunitynib (i ewerolimus) jest rekomendowany w II i III linii leczenia u pacjentów z pNET.
Dodatkowe informacje dotyczące sunitynibu pochodzące z rekomendacji			
ESMO 2010 kraje europejskie	Diagnoza, leczenie oraz opieka nad pacjentami z GEP-NET	Panel ekspertów	Brak rekomendacji dot. sunitynibu – wskazano sunitynib jako lek o działaniu antyangiogennym stosowany w GEP-NET.
NANETS 2010 USA	Leczenie wysoko-zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych żołądka i trzustki	Przegląd literatury i konsensus ekspertów	Brak rekomendacji dot. sunitynibu – zaznaczono, że ostatnie badania sugerują, że może mieć on niewielkie działanie przeciwnowotworowe u pacjentów ze złośliwym pNET (w badaniach klinicznych wykazano, że leczenie sunitynibem istotnie wydłuża czas do progresji i przeżycia w porównaniu z placebo)
PSGN 2008 Polska	Zasady postępowania w guzach endokrynnych trzustki rekomendowane	Panel ekspertów	Brak rekomendacji dot. sunitynibu – zaznaczono, że wyniki dotychczasowych badań z zastosowaniem sunitynibu są obiecujące, ale wymagają potwierdzenia.

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie rekomendacji refundacyjnych dla stosowania sunitynibu we wnioskowanym wskazaniu na stronach organizacji działających w ochronie zdrowia w dniach 05-06.06.2013, z użyciem słów kluczowych *sunitynib* i *Sutent*.

W wyniku przeglądu odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych, z czego 3 były pozytywne (HAS 2011, CVZ 2011, AWMSG 2011), 2 pozytywne warunkowo (pCODR ERC 2012, SMC 2011) oraz 1 negatywna (PBAC 2011). Warunki 2 pozytywnych rekomendacji odnosiły się do wprowadzenia *Patient Access Scheme* oraz dostosowania efektywności-kosztowej leku do poziomu opłacalności. Negatywna rekomendacja PBAC została uzasadniona wysoką i niepewną wartością ICER.

Odnalezione rekomendacje dotyczące leku Sutent® w leczeniu pacjentów z pNET zostały zebrane i krótko uzasadnione w poniższej tabeli.

Tabela 49. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
CBG MEB 2010 CVZ 2011 College voor zorgverzekeringen Holandia	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko-zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby	CVZ rekomenduje finansowanie produktu Sutent® w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją. Uzasadnienie: CVZ wskazuje na porównywalną terapeutyczną wartość sunitynibu i ewerolimusu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją. Porównanie pośrednie pomiędzy sunitynibem i ewerolimusem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści pod względem PFS w porównaniu do placebo. Jednocześnie CVZ podkreśla ograniczone doświadczenie w stosowaniu ewerolimusu, podczas gdy doświadczenie z sunitynibem uznaje za wystarczające.
SMC 2011 The Scottish Medicines Consortium	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko-zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby	SMC rekomenduje finansowanie produktu leczniczego Sutent® (sunityn b) w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub z przerzutami, wysokozróżnicowanymi pNET z progresją w obrębie szkockiego NHS. Uzasadnienie: leczenie z użyciem sunitynibu wykazuje większe korzyści i zniżej większą skuteczność w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET, którzy otrzymywali BSC, włączając analogi somatostatyny w razie konieczności kontroli objawów. Rekomendacja wzięła pod uwagę korzyści z <i>Patient Access Scheme</i> , który poprawiał opłacalność sunitynibu, dlatego też jest ona zależna od jego dostępności.
Francja 2011 Haute Autorité de Santé (HAS)	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko-zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby	HAS wydał pozytywną opinię o finansowaniu produktu Sutent® (sunityn b) w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, z progresją w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach (stopa zwrotu 100%). Pozytywna rekomendacja dotyczy wskazania: dorośli pacjenci z wysoko zróżnicowanym pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, z progresją w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach. Dane dotyczące stosowania produktu Sutent® w I linii leczenia są ograniczone.
PBAC 2011 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee	Leczenie początkowe i ciągłe nieoperacyjnych, wysoko-zróżnicowanych pNET u pacjentów z niewskazaną chemioterapią cytotoksyczną	PBAC nie rekomenduje finansowania produktu leczniczego Sutent® w leczeniu pacjentów z przerzutowym lub nieoperacyjnym, dobrze zróżnicowanym pNET z powodu wysokiego i niepewnego ICER. Negatywna rekomendacja wydana na podstawie wysokiego i niepewnego przyrostowego współczynnika koszt-efektywność.
pCODR ERC 2012 pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee	Finansowanie powinno obejmować leczenie pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami pNET, z 0-1 stopniem sprawności wg ECOG, do momentu progresji choroby.	pCODR ERC rekomenduje finansowanie sunitynibu (Sutent®) zależnie od jego kosztowej-efektywności dostosowanej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno obejmować leczenie pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami pNET, z 0-1 stopniem sprawności wg ECOG, do momentu progresji choroby. Uzasadnienie: Komitet podkreślił całkowitą kliniczną korzyść sunitynibu (znaczące różnice pomiędzy nim a placebo odnośnie obserwowanych HR dla ryzyka zgonu i przeżycia wolnego od progresji) oraz zauważył, że może on nie być uznany za kosztowo efektywny, jeżeli weźmie się pod uwagę dostarczoną przez producenta cenę i oszacowany przez Economic Guidance Panel zakres inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).
AWMSG 2011 All Wales	Leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami wysoko	AWMSG rekomenduje finansowanie sunityn bu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnego lub z przerzutami wysokozróżnicowanego pNET u

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Medicines Strategy Group	zróżnicowanego pNET u dorosłych pacjentów z progresją choroby w obrębie walijskiego NHS.	dorosłych pacjentów z progresją choroby w obrębie walijskiego NHS. Stosowanie sunitynibu w I linii leczenia jest ograniczone.
--------------------------	--	---

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 50. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Europa	ENETS 2012	+			lek zalecany tylko w I lub II linii leczenia
	Stany Zjednoczone	NCCN 2013	+			-
	Francja	FFCD 2011	+			lek zalecany tylko w II linii leczenia
	Wielka Brytania	UKINTS 2011	+			-
	Kraje nordyckie	Grupa ekspertów 2010	+			lek zalecany tylko w II lub III linii leczenia
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	pCODR ERC 2012		+		po ustaleniu akceptowalnego ICER
	Australia	PBAC 2011			+	wysoki i niepewny ICER
	Francja	HAS 2011	+			-
	Holandia	CVZ 2011	+			wartość terapeutyczna sunitynibu porównywalna do ewerolimusa
	Szkocja	SMC 2011		+		poprawa opłacalności – Patient Access Scheme
	Walia	AWMSG 2011	+			-

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków	Opis warunków
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...
...

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki






⁷ W odniesieniu do art. 31g ust. 2 pkt 6 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz danych Eurostat za rok 2011, za „kraje o poziomie produktu krajowego brutto zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej” Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski. W związku z powyższym w 2013 roku są to: Estonia, Łotwa, Litwa, Węgry, Chorwacja i Słowacja.



11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 52. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania sunitynibu w leczeniu zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Sunitynib jest lekiem rekomendowanym w wytycznych ENETS do leczenia guzów neuroendokrynnych trzustki i powinien być w przypadku tego wskazania finansowany ze środków publicznych. W badaniu III fazy wykazano, że lek ten pozwala na uzyskanie klinicznie istotnej poprawy mediany czasu przeżycia wolnego od postępu choroby (PFS) w porównaniu do placebo. Stosowanie sunitynibu – w porównaniu do placebo – poprawia ponadto wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz zmniejsza ryzyko zgonu. Lek ten wykazuje akceptowalny profil działań niepożądanych, które w większości można kontrolować bądź poprzez zredukowanie dawki, bądź stosując leczenie objawowe. Dostępność sunitynibu w postaci kapsułek do stosowania doustnego (preparat Sutent®) umożliwia stosowanie leczenia w warunkach ambulatoryjnych. Należy jednak podkreślić, że terapia sunitynibem powinna być stosowana wyłącznie w ośrodkach mających duże doświadczenie w zakresie rozpoznawania i leczenia nowotworów neuroendokrynnych. (przytoczono Raymond 2011 oraz ENETS 2011)”	-	„Uważam, że terapia sunitynibem powinna być finansowana ze środków publicznych, przede wszystkim u tych chorych nowotworami neuroendokrynnymi trzustki G1 i G2, u których inne metody leczenia (analogi somatostatyny, terapia radioizotopowa czy ewentualnie chemioterapia) okazały się nieskuteczne. Dla takich chorych leczenie sunitynibem daje realną szansę na zahamowanie postępu choroby i wydłużenie życia.”
	Finansowanie z publicznych środków sunitynibu w leczeniu chorych na neuroendokrynnie nowotwory trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) jest uzasadnione, ponieważ w badaniu Raymond 2011 w następstwie zastosowania sunitynibu - w porównaniu do placebo - u chorych z progresją choroby po wcześniejszym leczeniu (leczenie chirurgiczne, leczenie ablacyjne, chemoembolizacja, radioterapia lub leczenie analogami somatostatyny) uzyskano pozytywne efekty.	Nie dotyczy – finansowanie jest uzasadnione.	„Finansowanie z publicznych środków sunitynibu u chorych na neuroendokrynnie nowotwory trzustki o wysokim lub średnim stopniu histologicznego zróżnicowania (stopnie G1 i G2) z progresją po wcześniejszym leczeniu jest uzasadnione zgodnie z kryteriami załączonego projektu programu.”
	„Sunitynib cechuje wysoka skuteczność w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki, co zostało wykazane w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie zaślepionej próby, kontrolowanym placebo badaniu III fazy: <ul style="list-style-type: none"> Sunitynib prowadził do uzyskania klinicznie istotnej poprawy mediany PFS, pierwszorzędnego punktu końcowego badania: 11,4 miesiące dla preparatu SUTENT vs. 5,5 miesiąca w przypadku placebo (HR = 0,42; 95% CI: 0,26 – 0,66; p<0,001) Sunitynib powodował istotną poprawę wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) – wskaźnik obiektywnych 	-	Finansowanie tego świadczenia ze środków publicznych jest zasadne . Jest to skuteczna metoda leczenia w przypadku progresji choroby w nowotworach neuroendokrynnych trzustki G1 i G2, po wyczerpaniu innych form terapii: analogów somatostatyny, terapii radioizotopowej (jeśli pacjent wykazuje ekspresję receptorów somatostatyny) i w wybranych przypadkach chemioterapii. Aby właściwie kwalifikować pacjentów do takiego leczenia powinno się ono odbywać tylko w wyspecjalizowanych ośrodkach zajmujących się diagnostyką i leczeniem nowotworów neuroendokrynnych.

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

	<p>odpowiedzi (ORR) wynosił 9,3% (95% CI: 3,2 – 15,4) w grupie sunitynibu w porównaniu z 0% w grupie placebo (p = 0,007).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stwierdzono zmniejszenie ryzyka zgonu dla sunitynibu w porównaniu z placebo (HR = 0,41; 95% CI: 0,19 – 0,89; p= 0,02). • W kwestionariuszu EORTC QLQC-30 nie stwierdzono różnic między grupami w ogólnej jakości życia. <p>Profil działań niepożądanych jest akceptowalny, większość z nich można kontrolować leczeniem objawowym lub zmniejszeniem dawki.</p> <p>Doustna postać umożliwia leczenie ambulatoryjne, co ma korzystny wpływ na całkowite koszty leczenia oraz funkcjonowanie pacjenta. (Raymond 2011)</p> <p>Sunitynib jest rekomendowany przez zalecenia ENETS w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki (ENETS 2011).</p>		
	<p>„Wyniki badania rejestracyjnego opublikowanego przez Raymond i wsp. w <i>New England Journal of Medicine</i> 10/02/2011 świadczą o wysokiej skuteczności sunitynibu we wszystkich analizowanych podgrupach niezależnie od wcześniejszej terapii analogami somatostatyny, leczenia cytostatycznego. Leczenie sunitynibem zostało zaaprobowane przez FDA 12.04.2011 r. a następnie przez EMEA i jest rekomendowane przez większość Towarzystw Naukowych (ESMO, ENET, NCCN)</p> <p>Leczenie sunitynibem ma potwierdzoną skuteczność i jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu lekowego w ramach terapeutycznych programów zdrowotnych: leczenie raka nerki oraz w ramach leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, w związku z czym znany jest profil bezpieczeństwa i tolerancji leku.”</p>	<p>1. Ograniczenia badania Raymond 2011: - wcześniejsze zakończenie badania z powodu pozytywnych efektów klinicznych może być losowym wynikiem a osiągnięte różnice pomiędzy grupami leczenia mogą być przeszacowane. - wyniki dla PFS i OS oparto na uciętych (cenzurowanych) danych; nie osiągnięto mediany dla OS, co mogło obciążać wyniki w porównywanych grupach i wpłynąć na oszacowanie HR.</p> <p>2. W opinii ekspert wymienił także populację, u których nie powinna być stosowana terapia sunitynibem (Nie dotyczyło to wnioskowanej populacji, Patrz: pełny tekst opinii)</p>	<p>Finansowanie terapii sunitynibem ze środków publicznych we wnioskowanej technologii powinno odbywać się w ramach programu lekowego lub tzw. katalogu substancji czynnych w ramach świadczeń zdrowotnych w trybie procedury jednodniowej leczenia szpitalnego, a w uzasadnionych przypadkach klinicznych w lecznictwie zamkniętym, w zależności od stanu chorego.</p> <p>Leczenie powinno być prowadzone pod ścisłą kontrolą lekarzy onkologów, po wcześniejszej dokładnej kwalifikacji chorego w oparciu o badania biochemiczne, obrazowe oraz ocenę stanu ogólnego chorego do tego typu terapii. Zgodnie z zasadami postępowania onkologicznego należy monitorować przebieg leczenia z oceną działań niepożądanych i skutków ubocznych ze względu na bezpieczeństwo chorego oraz skuteczność leczenia w oparciu o kryteria RECIST. Dawkowanie oraz sposób przyjmowania leku powinny być ustalane przez lekarza prowadzącego podczas kolejnych wizyt kontrolnych co 28 dni, na podstawie objawów klinicznych, oceny tolerancji leczenia, jakości życia pacjenta, jak również skuteczności prowadzonej terapii a także zgodnie z charakterystyką produktu. Ekspert zaznaczył też trudności z dostępem pacjentów do leku w związku z obecnym sposobem finansowania sunitynibu. Opóźnienie leczenia może skutkować suboptymalnym efektem leczenia. Dodatkowo wyniki badania Raymond 2011 świadczą o skuteczności sunitynibu. W oparciu o wyniki tego badania leczenie sunitynibem zostało zaaprobowane przez FDA 12.04.2011 r., a następnie 19.07.2011 r. przez EMEA i jest zawarte oraz rekomendowane w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi, zaawansowanymi i/lub rozszianymi wysokozróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki z udokumentowaną progresją przez większość Towarzystw Naukowych i są szczególnie ważne z uwagi na ograniczoną liczbę możliwości terapeutycznych w tym schorzeniu. Istotne znaczenie ma także fakt, że zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie z udziałem sunitynibu stwarza możliwość uzyskania dobrej kontroli procesu nowotworowego przy akceptowalnym profilu toksyczności, nieobniżającym istotnie jakości życia. Część chorych w czasie trwania leczenia sunitynibem (forma doustna) może kontynuować pracę zawodową jak również realizować się społecznie, rodzinnie, gdyż pomimo zaawansowanej choroby nowotworowej bardzo często są to chorzy w bardzo dobrym stanie ogólnym.</p>
	<p>Leczenie sunitynibem u chorych z zaawansowanym nieoperacyjnym progresującym nowotworem neuroendokrynnym, zostało zaaprobowane przez EMA w listopadzie 2010 roku oraz FDA w maju 2011 roku. Podstawą</p>	<p>Nie ma argumentów, z powodu których nie należy finansować leczenia</p>	<p>W mojej opinii terapia sunitynibem we wnioskowanej grupie pacjentów ma pełne uzasadnienie. Udowodnione w badaniu klinicznym przedłużenie czasu do progresji jest pełnym i wystarczającym argumentem do podjęcia powyższego programu lekowego.</p>

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

[REDACTED]	rejestracji stało się badanie kliniczne III fazy, w nowotworze neuroendokrynnym, wykazano skuteczność tego leczenia. Kluczowym argumentem za leczeniem sunitynibem jest jego skuteczność.	sunitynibem w ww. grupie chorych.	
[REDACTED]	<p>W dniu 20/05/2011 r amerykańska organizacja FDA zaaprobowała sunityn b w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby</p> <p>Wyniki badania Raymond 2011 świadczą o wysokiej skuteczności terapii sunitynibem we wszystkich analizowanych podgrupach.</p> <p>Leczenie sunityn bema ma potwierdzoną skuteczność i jest finansowane ze środków publicznych u chorych na zaawansowanego i przerzutowego raka nerki oraz w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia imatinibem w ramach tzw. programów lekowych, W związku z tym znany jest nam profil bezpieczeństwa i tolerancji leku. Terapia sunityn bema może być dość bezpiecznie stosowana u ludzi starszych.</p>	W opinii ekspert wymienił także populacje, u których nie powinna być stosowana terapia sunityn bema (Nie dotyczyło to wnioskowanej populacji, Patrz: pełny tekst opinii)	<p>Finansowanie terapii sunityn bema powinno odbywać się ze środków publicznych w ramach dostępu do leku w programie lekowym lub w tzw katalogu substancji czynnych w ramach świadczeń zdrowotnych w trybie procedury jednodniowej leczenia Szpitalnego, a w uzasadnionych przypadkach klinicznych w lecznictwie zamkniętym, w zależności od stanu chorego. Leczenie powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarzy onkologów, po uprzednim wykonaniu niezbędnych badań kwalifikacyjnych chorego do tego typu terapii. Zgodnie z zasadami postępowania onkologicznego powinno być prowadzone monitorowanie odpowiedzi na leczenie oraz ocena działań niepożądanych ze względu na bezpieczeństwo chorego. Dawkowanie oraz sposób przyjmowania leku powinny być ustalane przez lekarza prowadzącego podczas kolejnych wizyt kontrolnych co 28 dni, na podstawie objawów klinicznych, oceny tolerancji leczenia, jak również skuteczności prowadzonej terapii i oczywiście zgodnie z charakterystyką produktu.</p> <p>Ekspert zaznaczył też trudności z dostępem pacjentów do leku w związku z obecnym sposobem finansowania sunitynibu. Opóźnienie leczenia może skutkować suboptymalnym efektem leczenia</p>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wnioski o objęcie refundacją produktów leczniczych:

- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt., EAN 5909990079377
- Sutent (sunitynib) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt., EAN 5909990079384

w ramach programu lekowego: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” zostały przekazane do AOTM pismem z dnia 17 kwietnia 2013 r. znak: MZ-PLA-460-15020-2/MA/13 (data wpłynięcia do AOTM 17 kwietnia 2013 r.). Zostały one przekazane na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych, stanowiska Rady Przejrzystości, rekomendacji Prezesa Agencji.

We wcześniejszym stanowisku RP uznała za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokryne trzustki (pNET) to rzadka choroba (4% wszystkich guzów neuroendokrynnych), której zapadalność kształtuje się od 4 do 12 przypadków/milion/rok. Klinicznie pNET dzieli się na: guzy sekrecyjne i niesekrecyjne (nie wytwarzające hormonów). Większość z nich to guzy wysoko zróżnicowane (o niskim/średnim stopniu złośliwości), wśród których dominuje insulinoma oraz guzy niesekrecyjne trzustki. pNET leczy się chirurgicznie: radykalnie i paliatywnie oraz zachowawczo: farmakoterapią objawową, terapią celowaną (analogi somatostatyny, interferon α), chemioterapią wielolekową oraz terapią radioizotopową.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie odnalezionych rekomendacji można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie mają terapie z użyciem: analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd); analogów somatostatyny znakowanych ^{117m}Lu -90 i ^{177}Lu -177; chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna), interferonu alfa; wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitynib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus; nowych chemioterapeutyków: temzolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna, selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowaną ^{90}Y -mikrosferami.

Według danych NFZ otrzymanych w toku prac nad opracowaniem można stwierdzić, że przedmiotowym wskazaniu w Polsce stosowane były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondasteron), ewerolimus, sunitynib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny). W opinii 4 z 6 ekspertów, którzy przekazali AOTM opinie stwierdzono, że sunitynib nie zastępuje innych terapii.

W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające) uzasadniając wybór brakiem zarejestrowanych wskazań, innymi drogami podania, brakiem bezpośrednich badań oraz brakiem informacji o refundacji pozostałych stosowanych leków. Według AOTM, w świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu jako potencjalnego komparatora finansowanego w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej.

Skuteczność kliniczna

Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie mają terapie z użyciem: analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd); chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna, dakarbazyna), analogów somatostatyny znakowanych ^{117m}Lu -90 i ^{177}Lu -177; interferonu alfa; wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitynib, ewerolimus, sorafenib, temsirolimus; nowych chemioterapeutyków: temzolomid + kapecytabinę, oksaliplatyna, selektywnej wewnętrznej terapii radiacyjnej znakowaną ^{90}Y -mikrosferami.

Według danych przekazanych przez NFZ w toku prac nad opracowaniem w Polsce w finansowane: były chemioterapia (carboplatinum, cisplatinum, etopozyd, fluorouracyl, gemcytabina, winkrystyna, ondasteron),

ewerolimus, sunitynib oraz oktreotyd i lanreotyd (analogi somatostatyny). W opinii 4 z 6 ekspertów, którzy przekazali AOTM opinie stwierdzono, że sunitynib nie zastępuje innych terapii.

W analizie wnioskodawcy jako komparator przyjęto BSC (najlepsze leczenie wspomagające) uzasadniając wybór brakiem zarejestrowanych wskazań, innymi drogami podania, brakiem bezpośrednich badań oraz brakiem informacji o refundacji pozostałych stosowanych leków. Według AOTM, w świetle niniejszej analizy zasadne jest rozważenie ewerolimusu jako potencjalnego komparatora finansowanego w Polsce.

Do analizy klinicznej wnioskodawcy włączono 1 badanie z randomizacją *Raymond 2011* porównujące efektywność kliniczną SUN + BSC vs. PL+BSC. Badanie uzyskało 5 punktów skali Jadad. W trakcie trwania badania zostało ono przerwane z powodu wysokiej liczby zgonów oraz poważnych działań niepożądanych w grupie placebo oraz w związku z oceną skuteczności sunitynibu w ocenie głównego punktu końcowego. Chorzy z grupy PL+BSC przeszli do grupy SUN+BSC w ramach oddzielnego badania otwartego. Może to skutkować przeszacowaniem różnic pomiędzy badanymi grupami.

W badaniu wykazano istotną statystycznie różnicę na korzyść SUN+BSC vs PLC+BSC odnośnie:

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

Pomiędzy grupami nie wykazano znamiennych statystycznie różnic w stosunku do wystąpienia: całkowitej odpowiedzi, choroby stabilnej, braku możliwości oceny odpowiedzi, oceny jakości życia (dla parametrów wyżej nie wymienionych), zgonu w okresie leczenia, rezygnacji z leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz zgonu, poszczególnych ciężkich działań niepożądanych (wyżej nie wymienionych).

Bezpieczeństwo stosowania

Na podstawie ChPL Sutentu® oraz odnalezionych przeglądów literatury, opisów przedstawionych przez wnioskodawcę do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, przebarwienia skórne oraz erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą również zaburzenia hematologiczne np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość. Ciężkie działania niepożądane związane z SUN to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja jelita oraz krwotoki (z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania terapii SUN+BSC w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w porównaniu do PL+BSC w ramach analizy koszty-żyteczność oraz dodatkowej analizy koszty-efektywność. Analizę przeprowadzono z użyciem modelu Markowa w dożywotnym horyzoncie czasowym (10 lat). Uwzględniono perspektywę płatnika (NFZ) oraz perspektywę wspólną. Efekty kliniczne zaczerpnięto z AKL. Uwzględniono koszty: SUN, związane z podaniem leku w ramach programu lekowego, diagnostyki i monitorowania, analogów somatostatyny, BSC, leczenia działań niepożądanych i opieki paliatywnej. Przyjęto roczne stopy dyskontowe 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Głównymi ograniczeniami analizy są:

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

- analiza efektów zdrowotnych, rozważanych w analizie wnioskodawcy opierała się na wynikach jednego badania klinicznego,
- przyjęcie założeń dotyczących m.in. mediany czasu przyjmowania leku, przyjęcie dawkowania,
- koszty BSC zostały oszacowane jedynie odnośnie zużycia leczenia przeciwbólowego,
- mała liczba danych na temat użyteczności w badanej populacji.



Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wnioskodawcy było przedstawienie wydatków NFZ w przypadku refundacji leku Sutent® zawierającego sunitynib (opakowania zawierające 28 kapsułek twardych w dawce 12,5 mg oraz 25 mg) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u dorosłych, u których doszło do progresji choroby w Polsce. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego dla dwuletniego horyzontu czasowego 2014-2015.

W analizie założono dwa scenariusze:

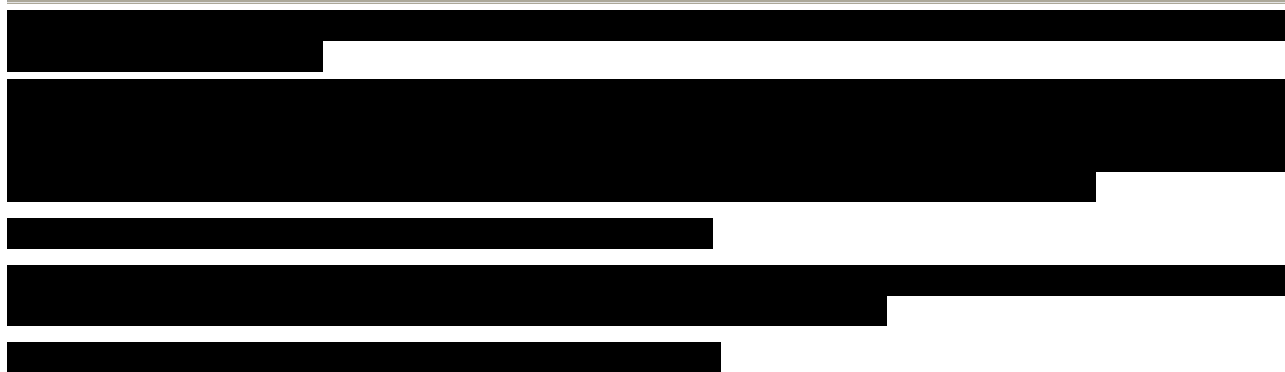
- scenariusz „istniejący” (lata 2014-2015), zakładający brak refundacji sunitynibu (leku Sutent®) w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki;
- scenariusz „nowy” (lata 2014-2015), w którym sunitynib uzyskuje refundację w ramach programu lekowego w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1079.0 Sunitynib. Lek dostępny będzie w ramach programu lekowego i będzie bezpłatny dla pacjenta.

Oszacowanie populacji przedstawione przez wnioskodawcę jest spójne z opiniami ekspertów i zbliżone do danych otrzymanych z NFZ.

Ograniczeniem analizy jest oparcie przyjętego udziału poszczególnych metod leczenia w scenariuszu „nowym” została oparta na opinii jednego eksperta. W analizie nie rozważono innych poza SUN+BSC oraz PL+BSC schematów postępowania. Potencjalnym komparatorem finansowanym w Polsce w ramach chemioterapii niestandardowej jest ewerolimus.



**Uwagi do zapisów programu lekowego**

Brak uwag do zapisów programu lekowego.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono osiem rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania sunitynibu we wnioskowanej populacji, z czego pięć było pozytywnych (ENETS 2012, NCCN 2013, FFCD 2011, UKINETS 2011 oraz NG 2010) i trzy wskazujące sunitynib jako obiecującą lub innowacyjną terapię (odpowiednio ESMO 2010, NANETS 2010 oraz PSGN 2008).

Odnaleziono także 6 rekomendacji refundacyjnych dla sunitynibu we wnioskowanej populacji, z czego 3 były pozytywne (HAS 2011, CVZ 2011, AWMSG 2011), 2 pozytywne warunkowo (pCODR ERC 2012, SMC 2011) oraz 1 negatywna (PBAC 2011). Warunki 2 pozytywnych rekomendacji odnosiły się do wprowadzenia *Patient Access Scheme* oraz dostosowania efektywności-kosztowej leku do poziomu opłacalności. Negatywna rekomendacja PBAC została uzasadniona wysoką i niepewną wartością ICER.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AE i BIA	██████████ Sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków 2012
AKL	██████████. Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
Aparicio-Gallego 2011	Aparicio-Gallego G, Afonso-Afonso FJ, Leon-Mateos L, Firvida-Perez JL, Vazquez-Estevez S, Lazaro-Quintela M, et al. Molecular basis of hypertension side effects induced by sunitinib. <i>Anticancer Drugs</i> 2011 Jan;22(1):1-8
APD	██████████ Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
AR	██████████. Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego. Instytut Arcana. Kraków grudzień 2012
AWMSG 2011	Final Appraisal Recommendation Sunitin b (Sutent®) Advice No: 1111 – September 2011 http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Sunitinib%20(Sutent)%20FAR%20Website.pdf (data dostępu 6.06.2013 r.)
Barriuso 2010	Barriuso J, Grande E, Quindos Varela M, Sereno M, Lopez C, Sepulveda J, Vaz MA, Martinez V, Aparicio LA, Castellano D. Sunitinib efficacy and tolerability in patients with neuroendocrine tumors out of a trial: a spanish multicenter cohort. <i>Annals of Oncology</i> 21 (Supplement 8) 2010: viii264-viii270. [Abstract]
Casciano 2012	Casciano, R., M. Chulikavit, A. Perrin, Z. Liu, X. Wang, and L. P. Garrison. 2012. Cost-effectiveness of everolimus vs sunitinib in treating patients with advanced, progressive pancreatic neuroendocrine tumors in the United States. <i>J Med Econ.</i> doi:10.3111/13696998.2012.720319 [doi] (abstrakt).
Chi-Chan 2012	Chi-Chan A., Gutierrez-Colin C. I., Peniche-Otero G., Herrera-Rojas J., Mucino E., Galindo-Suarez R. M. Cost-effectiveness of sunitinib=best supportive care for the treatment of unresectable pancreatic neuroendocrine tumors in Mexico. <i>Value Health</i> 2012; 15: A218 (abstrakt).
Choueiri 2010	Choueiri TK, Schutz FA, Je Y, Rosenberg JE, Bellmunt J. Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2010;28(13):2280-5.
ChPL_Sutent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib)
CVZ_2011	CVZ, Pharmacotherapeutic report on sunitinib malate (Sutent®) for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression in adults, http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/cvzinternet/en/documents/assessments/asm1109-sunitinib-malate-sutent.pdf (data dostępu 06.06.2013 r.)
Ćwikała 2006	Ćwikała JB., Walecki J., Diagnostyka obrazowa guzów neuroendokrynnych trzustki z elementami leczenia radioizotopowego. <i>Przegląd Gastroenterologiczny</i> 2006; 1 (1): 29–44
ENETS_2012a	Jensen RT. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, <i>Neuroendocrinology</i> 2012;95:98–119
ENETS_2012b	Marianne Pavel et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. <i>Neuroendocrinology</i> 2012;95:157–176 http://www.enets.org/d.f.190.pdf (data dostępu 06.06.2013 r.)
ESMO_2012	Oberg,K.K. K. Öberg1, U. Knigge2, D. Kwkkeboom3 & A. Perren4 on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> , 2012 23: vii124 - vii130.;
Ewer 2008	Ewer MS, Lenihan DJ, Khakoo AY. Sunitin b-related cardiotoxicity: an interdisciplinary issue. <i>Nat Clin Pract Cardiovasc Med</i> 2008 Jul;5(7):364-5.
Faivre 2006	Faivre,S.; Delbaldo,C.; Vera,K.; Robert,C.; Lozahic,S.; Lassau,N.; Bello,C.; Deprimo,S.; Brega,N.; Massimini,G.; Armand,J.P.; Scigalla,P.; Raymond,E. Safety, pharmacokinetic, and antitumor activity of SU11248, a novel oral multitarget tyrosine kinase inhibitor, in patients with cancer. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2006;24:25-35.
FFCD_2011	Cadiot G., Tumeurs endocrines digestives, 12/05/2011. http://www.snfge.org/data/ModuleDocument/publication/5/pdf/TNCD-chapitre-11.pdf (data dostępu 06.06.2013 r.)
Ganetsky 2012	Ganetsky A, Bhatt V. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Update on therapeutics. <i>Ann Pharmacother</i> 2012;46(6):851-62
Grande 2011	Grande E, Diez JJ, Pachon V, Vaz MA, Longo F, Guillen C, et al. Response by Choi criteria to sunitinib plus octreotide LAR in a functional heavily pretreated advanced pancreatic neuroendocrine tumor. <i>Anticancer Drugs</i> 2011 Feb 14.

Program lekowy: leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki

Gupta 2011	Gupta,R. and Maitland,M.L. (2011): Sunitinib, hypertension, and heart failure: a model for kinase inhibitor-mediated cardiotoxicity. Current Hypertension Reports Volume 13, Number 6 (2011), 430-435, DOI: 10.1007/s11906-011-0229-4
HAS 2011	COMMISSION DE LA TRANSPARENCE, AVIS (11 mai 2011) 21 septembre 2011 SUTENT 12,5 mg, gélule (CIP 3821022)Boîte de 28 gélules, SUTENT 25 mg, gélule (CIP 3821039) Boîte de 28 gélules, SUTENT 50 mg, gélule (CIP 3821045) Boîte de 28 gélules (http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/sutent_21092011_synthese_ct10136.pdf , data dostępu 06.06.2013 r.)
Hubalewska 2011	Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A. Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2011, tom 7, nr 2, 49–57
Ishak 2011	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 adjustment for crossover in patients with pancreatic neuroendocrine tumors. Poster, presented at the 8th Annual ENETS conference, Lisbon, Portugal, March 9-11 2011
Je 2009	Je Y, Schutz FA, Choueiri TK. Risk of bleeding with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine-kinase inhibitors sunitinib and sorafenib: a systematic review and meta-analysis of clinical trials. Lancet Oncol 2009 Oct;10(10):967-74.
Johns 2012	Johns A., Eatock M., Johal S. C Cost-utility of sunitinib (SU) for treatment of advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (PNET) in Scotland and Wales. Neuroendocrinology 96:38. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą)
Kansal 2011	Kansal A., Chao R., Patyna S., et al. Cost-effectiveness of sunitinib in patients (pts) with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNET) in Netherlands. Neuroendocrinology 96:39. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą).
Khakoo 2008	Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N, Plana JC, Halushka M, Bickford C, et al. Heart failure associated with sunitinib malate: a multitargeted receptor tyrosine kinase inhibitor. Cancer 2008 Jun;112(11):2500-8.
Kulke 2008	Kulke MH, Lenz HJ, Meropol NJ, Posey J, Ryan DP, Picus J, et al. Activity of sunitinib in patients with advanced neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology 2008;26(20):3403-10.
Lee 2011	Lee Y, Jung S, Choi HJ, Kim MJ, Kim TM, Park KS, Kim SY. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: A case report. Diabetes Research and Clinical Practice 2011; 93: e68-e70.
Lipworth 2009	Lipworth AD, Robert C, Zhu AX. Hand-foot syndrome (hand-foot skin reaction, palmar-plantar erythrodysesthesia): focus on sorafenib and sunitinib. Oncology 2009;77(5):257-71.
Maitland 2008	Maitland ML. Cardiovascular toxicity of new agents. Clin Adv Hematol Oncol 2008 Sep;6(9):657-9.
NANETS Klimstra 2010	Klimstra DS., Modlin IR., Coppola D., Lloyd RV., Suster S., The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. NANETS GUIDELINES. Pancreas 2010;39: 707Y712
NANETS_2010	Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasięka JL, Pommier RF, Yao JC and Jensen RT. NANETS Treatment Guidelines. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. Pancreas 2010; 39: 735-752
NCCN 2013	NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 2.2013.
NG_2010	Janson ET, Sørbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Mathisen O, Mortensen J, Sundin A, Thiis-Evensen E, Välimäki MJ, Oberg K, Knigge U. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Acta Oncol. 2010 Aug;49(6):740-56.
Okusaka 2012	Okusaka Takuji et al. Phase II study of sunitinib (SU) in Japanese patients with unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl 4; abstr 381). Abstract No: 381
PBAC 2011	PUBLIC SUMMARY DOCUMENT: Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent®, July 2011, http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf (data dostępu 06.06.2013 r.)
pCODR ERC 2012	Final Recommendation for sunitinib malate (Sutent) for pNETs pERC Meeting: February 16, 2012; pERC Reconsideration: April 19, 2012
PSGN 2008a	Kos-Kudła B, Bolanowski M, Handkiewicz-Junak D, Jarzab B, Królicki L, Krzakowski M, Kunikowska J, Nasierowska-Guttmejer A, Nowak A, Rydzewska G, Starzyńska T, Szawłowski A oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych) Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 41-56
PSGN 2008b	Kos-Kudła B., Bolanowski M., Hubalewska-Dydejczyk A., Krzakowski M., Marek B., Nasierowska-Guttmejer A., Lampe P., Sworcak K., oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Guzy endokryne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 68-86.
PUO 2011	Herman K et al. Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. [w] Krzakowski M (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok. Via Medica Gdańsk 2011
Raymond 2011	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.

Raymond 2011abstr	Raymond 2011, Niccoli P, Raoul J, Bang Y, Borbath I, Lombard-Bohas C, Valle JW, Metrakos P, Smith D, Vin k 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)
Rosenbaum 2008	Rosenbaum SE, Wu S, Newman MA, West DP, Kuzel T, Lacouture ME. Dermatological reactions to the multitargeted tyrosine kinase inhibitor sunitinib. Supportive Care in Cancer 2008;16(6):557-66
Rossi 2012	Rossi RE, Massironi S, Spampatti MP, Conte D, Ciafardini C, Cavalcoli F, et al. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors. J Gastrointest Surg 2012 Oct;16(10):1981-92
Sivendran 2012	Sivendran S, Liu Z, Portas LJ, Jr., Yu M, Hahn N, Sonpavde G, et al. Treatment-related mortality with vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor therapy in patients with advanced solid tumors: a meta-analysis. Cancer Treat Rev 2012 Nov;38(7):919-25.
SMC 2011	The Scottish Medicines Consortium (SMC). Rekomendacja dla leku Sutent®: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/sunitinib_Sutent_FINAL_APRIL_2011_for_website.pdf
Soares 2012	Soares M., Ines M., Contente M. Cost-effectiveness of sunitinib in patients with advanced or metastatic pancreatic neuroendocrine tumors in Portugal. Neuroendocrinology 96:13. (Poster ENETS 2012 Copenhagen, March 7-9, dostarczony przez firmę Zlecającą).
Strosberg 2012	Strosberg JR, Weber JM, Choi J, Campos TL, Valone TL, Han G, Schell MJ, Kvols LK. A phase II clinical trial of sunitinib following hepatic transarterial embolization for metastatic neuroendocrine tumors. Annals of Oncology 2012. doi:10.1093/annonc/mdr614.
Szczeklik 2012	Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011/2
UKINETS_2012	Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). Gut. 2012; 61: 6-32 http://gut.bmj.com/content/61/1/6.full.pdf+html (data dostępu 06.06.2013 r.)
Uzupełnienia	Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Sutent® zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-17945-8/MG/13 (Nr sprawy: R12121659).
Vaklavas 2010	Vaklavas C, Lenihan D, Kurzrock R, Tsimberidou AM. Anti-vascular endothelial growth factor therapies and cardiovascular toxicity: what are the important clinical markers to target? Oncologist 2010;15(2):130-41.
Valle 2011a	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
Valle 2011p	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
Van Cutsem 2011	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
Vignand-Courtin 2012	Vignand-Court, Martin C, Le BC, Mateus C, Barbault-Foucher S, Rieutord A. Cutaneous side effects associated with sunitinib: an analysis of 8 cases. Int J Clin Pharm 2012 Apr;34(2):286-9.
Vinik 2012	Vin k 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
Vinik 2012a	Aaron Vinik, Eric van Cutsem, Patricia Niccoli i in. (2012): Updated results from a phase III trial of sunitinib versus placebo in patients with progressive, unresectable, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumor (NET). J Clin Oncol 30, 2012 (suppl; abstr. 4118)
Zhu 2009	Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol 2009;48(1):9-17.
Zugazagoita 2012	Zugazagoita J, Sastre J, Barrera J, Garcia B, Diaz-Rubio E. Severe perirenal hematoma in a patient with a single kidney treated with sunitinib for metastatic pancreatic neuroendocrine tumor. J Cancer Res Ther 2012 Apr;8(2):303-5.

14. Załączniki

- Zal. 1. ██████████ Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
- Zal. 2. ██████████ Analiza efektywności klinicznej sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Instytut Arcana. Kraków 2012
- Zal. 3. ██████████ Sunitynib w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby - analiza ekonomiczna oraz analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana. Kraków 2012
- Zal. 4. ██████████ Analiza Racjonalizacyjna na potrzeby wniosku refundacyjnego dla produktu leczniczego. Instytut Arcana. Kraków grudzień 2012
- Zal. 5. ██████████ 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. Instytut Arcana. Kraków 2012.
- Zal. 6. Uzupełnienie analityków Instytutu Arcana do raportu HTA dla preparatu Sutent® zgodnie z uwagami AOTM zawartymi w piśmie Ministra Zdrowia MZ-PLR-460-17945-8/MG/13 (Nr sprawy: R12121659).