



## Rekomendacja nr 86/2014

z dnia 24 marca 2014 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej**

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C25.9.

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

**Prezes Agencji**, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie leków zawierających substancję czynną sunitynib w rozpoznaniu – nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona). Wyniki odnalezionych badań wykazywały małą skuteczność zastosowania sunitynibu w miejscowo zaawansowanym i przerzutowym rakiem gruczołowym trzustki. Nie odnaleziono rekomendacji klinicznych ani refundacyjnych, które odnosiłyby się do stosowania wnioskowanej technologii w analizowanym rozpoznaniu.

#### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych terapii obejmującej podanie sunitynibu we wskazaniach określonych kodem ICD-10 C25.9 (nowotwór złośliwy (trzustka, nie określona)), na podstawie art. 31e ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych.

#### **Problem zdrowotny**

##### Rak gruczołowy trzustki

W Polsce zapadalność na raka trzustki wynosi w populacji mężczyzn: 6,1/100 000/rok oraz w populacji kobiet: 3,9/100 000/rok (dane z 2009 r.). Zapadalność zwiększa się wraz z wiekiem (jest rzadko diagnozowany u chorych do 30 roku życia, zaś najczęściej występuje po 50 roku życia (>80% przypadków). W skali świata stanowi 2,1% rozpoznawanych corocznie nowotworów i stanowi 5. lub 6. przyczynę zgonu z powodu nowotworów złośliwych.



Ryzyko zachorowania na raka trzustki jest większe u mężczyzn i wzrasta wraz z wiekiem. Najczęściej rozwija się on w głowie trzustki (65%), rzadziej w trzonie i ogonie (15%) gruczołu, natomiast około 15% przypadków ma charakter wielogniskowy.

Zgodnie z treścią wytycznych Polskiej Unii Onkologii: „zarówno w Polsce, jak na świecie wyniki leczenia raka trzustki pozostają złe – odsetek 5-letnich przeżyć wynosi około 5%, a wskaźnik umieralności ma zbliżoną wartość do wskaźnika zachorowalności. Przyczyną tego jest znaczna biologiczna i kliniczna agresywność nowotworu oraz brak wczesnych objawów, co sprawia, że u większości chorych jest on rozpoznawany w zaawansowanym stadium. Tylko w około 20–30% przypadków jest możliwe podjęcie próby radykalnego leczenia operacyjnego, a 5-letnie przeżycia w tej grupie nie przekraczają 20%.”

Po resekcji stosuje się leczenie wspomagające – najczęściej jest to chemioterapia (CTH – ang. *chemotherapy*) z zastosowaniem: fluorouracylu z kwasem foliowym lub gemcytabiny, rzadziej skojarzoną CTH z radioterapią (RTH – ang. *radiotherapy*).

W przypadku guza nieoperacyjnego chorego poddaje się leczeniu paliatywnemu: protezowanie endoskopowe, zabiegi operacyjne omijające, leczenie przeciwbólowe, suplementację enzymów oraz CTH (głównie gemcytabiną (GEM) w monoterapii, również w połączeniu z erlotynibem lub kapecytabiną – choć skutkuje to jedynie niewielką poprawą przeżywalności względem monoterapii GEM).

#### Nowotwory neuroendokrynne trzustki

Częstość występowania neuroendokrynnych guzów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) w Polsce szacuje się na 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory oceniane jako złośliwe. Według danych National Cancer Institute, częstość występowania GEP-NET w 2007 roku wynosiła 5,76/100 000. Przy czym nieczynne hormonalnie guzy trzustki są dominującymi zmianami przy guzach neuroendokrynnych trzustki i mogą stanowić nawet 80% wszystkich guzów neuroendokrynnych trzustki (pNET – ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*).

Guzy neuroendokrynne trzustki wywodzą się z komórek neuroendokrynnych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2–10% nowotworów narządu. Biorąc pod uwagę guzy hormonalnie czynne, najczęściej obserwuje się guzy: insulinowe (ang. *insulinoma*) – 20-25% i gastrynowe (ang. *gastrinoma*) – 15%.

Leczenie neuroendokrynnych nowotworów (NEN – ang. *neuroendocrine neoplasm*) zależy od ryzyka złośliwości (stopienia zróżnicowania), zaawansowania, objawów hormonalnych w wyniku hipersekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

W operacyjnym leczeniu nowotworów trzustki ze względu na zależność wielkości pNET i ryzyka złośliwości, leczenie zależy od średnicy guza. Natomiast podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

W przypadku pNET istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę, a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Sunitynib (SUN) hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozszewieniu choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

## Alternatywna technologia medyczna

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta klinicznego świadczeniem alternatywnym do ocenianej technologii medycznej w leczeniu raka gruczołowego trzustki jest chemioterapia gemcytabiną (w monoterapii lub skojarzeniu z cisplatyną), ponadto może być również stosowany schemat chemioterapii z wykorzystaniem 5-fluorouracylu (5-FU) z kwasem folinowym. Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej w leczeniu zaawansowanego nieoperacyjnego raka trzustki stosowana była przede wszystkim gemcytabina w monoterapii oraz niekiedy 5-FU, podawany w skojarzeniu z kwasem folinowym.

## Skuteczność kliniczna

Zgodnie z treścią odnalezionego przeglądu systematycznego Zagouri 2013: SUN w badaniu II fazy wykazał się minimalną aktywnością oraz umiarkowaną toksycznością w II linii leczenia chorych na przerzutowego raka trzustki. Również zgodnie z wynikami badania II fazy, przedstawionymi na spotkaniu American Society of Clinical Oncology w 2013 r. (publikacja Sarris 2013) zastosowanie terapii skojarzonej SUNGEM względem GEM w monoterapii wykazało jedynie minimalną skuteczność (brak istotnej statystycznie poprawy przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS – ang. *progression free survival*) oraz przeżycia całkowitego (OS – ang. *overall survival*): mediany dla porównania SUNGEM vs. GEM, wyniosły odpowiednio: 11,6 tyg. vs. 13,3 tyg.,  $p=0,74$  i 30,4 tyg. vs. 36,7 tyg.,  $p=0,44$ ). Natomiast na podstawie randomizowanego badania II fazy, w którym porównywano zastosowanie SUN względem grupy, poddanej jedynie obserwacji, w II linii leczenia przerzutowego raka trzustki. Wykazano w nim, iż: 6-miesięczne PFS w grupie chorych leczonych SUN osiągnęło 22,2% (95%CI: 6,2-38,2) względem 3,6% (95%CI: 0-10,6) w grupie kontrolnej,  $p<0,01$ , zaś 2-letni OS osiągnęło odpowiednio: 22,9% (95%CI: 5,6-40,0) vs. 7,1% (95%CI: 0-16,8). Ponadto również w grupie chorych leczonych SUN względem grupy kontrolnej wykazano istotnie statystycznie dłuższą medianę PFS, odpowiednio: 3,2 miesiące (rozstęp kwartylny: 2,1-5,1) vs. 2,0 miesiące (rozstęp kwartylny: 1,8-3,2) – wartość HR= 0,51 (95%CI: 0,29–0,89),  $p<0,01$ . Na podstawie powyższych wyników autorzy badania uznali, iż terapia podtrzymująca sunitynibem, stosowana u chorych na przerzutowego gruczolakoraka trzustki, jest obiecującą metodą prowadzenia kolejnych linii leczenia u tych pacjentów.

## Skuteczność praktyczna

Nie odnaleziono dowodów naukowych dokumentujących skuteczność praktyczną.

## Bezpieczeństwo stosowania

Zgodnie z treścią Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi (AE) są: zmniejszenie apetytu, zaburzenia smaku, nadciśnienie tętnicze, uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, niestrawność i wymioty), przebarwienia skórne oraz erytrodyzestezja dłoniowopodeszwowa, zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość

i niedokrwistość). Ponadto stwierdzono, iż podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Natomiast do najbardziej ciężkich AE sunitynibu zaliczono: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz mózgowy).

Na podstawie wyników badania *Reni 2013*, które porównywało chorych zrandomizowanych do grupy leczonej SUN względem grupy pacjentów poddanej jedynie obserwacji, wykazano, iż najczęściej występującymi objawami toksyczności (w dowolnym stopniu nasilenia) są: małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej, biegunka, zmęczenie (po 27%), zespół ręka-stopa (23%), neutropenia (19%) oraz wymioty (15%), zaś w 3-4 stopniu ciężkości były: małopłytkowość, neutropenia oraz zespół ręka-stopa (12%) oraz biegunka (8%).

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

Ze względu na brak danych klinicznych, umożliwiających porównanie sunitynibu z jakąkolwiek inną opcją medyczną w leczeniu raków gruczołowych trzustki (odnaleziono 1 badanie jednoramienne, jak również 1 randomizowane badanie II fazy, porównujące sunitynib z brakiem aktywnego leczenia – obserwacją chorych) odstąpiono od wykonania analizy dla wymienionej substancji czynnej.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Sunitynib jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce zarówno w ramach dostępności refundacyjnej w ramach chemioterapii lub w programie lekowym. Sunitynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych (poziom odpłatności dla pacjenta – bezpłatnie): „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)”; „Leczenie wysokozróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów gruczołowych trzustki. Sunitynib oraz ewerolimus są zalecane przez wszystkie odnalezione rekomendacje kliniczne (Polska Unia Onkologii 2013, The National Comprehensive Cancer Network 2014, European Society For Medical Oncology 2012, European Neuroendocrine Tumor Society 2012) do stosowania u chorych z zaawansowanym nowotworem neuroendokrynnym (NEN) trzustki o wysokim zróżnicowaniu (wskazanie rejestracyjne), zaś wybór pomiędzy tymi lekami powinien być dokonywany na podstawie profilu bezpieczeństwa tych leków (w kontekście chorób współwystępujących).

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.01.2014r. (znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14), w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu

we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej, na podstawie art. 31e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 96/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: sunitynibu we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C25.9, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”
2. Raport Nr: AOTM-OT-431-2/2014. 1) Ewerolimus (Afinitor) w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9). 2) Irynotekan w rozpoznaniach: nowotwór złośliwy trzustki (kody ICD-10: C25.0, C25.2). 3) Kapecytabina w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, trzon trzustki (C25.1). 4) Sunitynib w rozpoznaniu: nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślone (C25.9). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej.