



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Biuro Obsługi Rady Przejrzystości i Rady ds. Taryfikacji**

**Sutent (sunitinibum) we wskazaniach  
innych niż wymienione w Charakterystyce  
Produktu Leczniczego:  
Leczenie mięsaków tkanek miękkich  
(IDC-10: C48, C49)**

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie wydania z urzędu  
decyzji o objęciu refundacją leków w zakresie wskazań odmiennych niż  
określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Nr: BOR.434.8.2016

Data ukończenia: lipiec 2016

## Wykaz wybranych skrótów

AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
ASPS	Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (ang. alveolar soft part sarcoma)
bd	brak danych
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CR	całkowita odpowiedź (ang. complete response)
EFS	czas przeżycia bez niekorzystnych zdarzeń medycznych (ang. event-free survival)
EMA	antygen błony nabłonkowej (ang. epithelial membrane antigen)
ESMO	European Society for Medical Oncology
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
iv	Infuzja dożylna (ang. intravenous therapy)
KCE	Belgian Health Care Knowledge Centre
Me	Mediana
MR	mała odpowiedź (ang. minor response)
MTM	mięsak tkanek miękkich
MTM	mięsak tkanek miękkich
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NCI	National Cancer Institute
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NICE-IOG	National Institute for Health and Clinical Excellence – Improving Outcomes Guidance
OS	czas przeżycia bez progresji (ang. overall survival)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PET	pozytronowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography)
PFS	czas przeżycia wolnego od progresji (ang. progression free-survival)
PR	częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
PTAC	Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee
RR	wskaznik odpowiedzi (ang. response rate)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network

SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 581, z późn. zm.)

## Spis treści

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>2</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>4</b>
<b>1. Informacje o zleceniu .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>6</b>
<b>2.1. Technologia oceniana .....</b>	<b>7</b>
2.1.1. Informacje podstawowe .....	7
2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	9
2.2. Problem zdrowotny .....	10
2.2.1. Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma, ASPS) .....	10
2.3. Technologie alternatywne .....	12
2.4. Opinie eksperckie .....	12
2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	15
2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	18
<b>3. Analiza kliniczna .....</b>	<b>18</b>
3.1. Metodologia analizy klinicznej .....	18
3.2. Analiza skuteczności .....	19
3.3. Analiza bezpieczeństwa .....	23
3.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL) .....	23
3.4. Ograniczenia .....	26
<b>4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....</b>	<b>26</b>
4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	27
4.2. Szacowanie kosztów .....	28
<b>5. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>29</b>
<b>6. Źródła .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Załączniki .....</b>	<b>33</b>
7.1. Strategie wyszukiwania Agencji .....	33
7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia .....	35
7.3. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov) .....	36

## 1. Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD) i znak pisma  
zlecającego

2016-03-30  
PLA.4600.214.2016.1.ISU

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079377
- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 25 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079384

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

Typ zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

Nazwa substancji	Nazwa handlowa leku, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN
SUNITINIBUM	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079377
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079384

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**SUTENT (sunitinibum)**  
Pfizer Ltd  
Ramsgate Road  
Sandwich, Kent CT13 9NJ  
Wielka Brytania

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 30.03.2016, znak PLA.4600.214.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 30.03.2016), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków:

- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079377
- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 25 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079384

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

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

z uwzględnieniem:

- skuteczności klinicznej i praktycznej,
- bezpieczeństwa stosowania,
- relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania,
- wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców,
- istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

Tryb zlecenia: Zlecenie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581).

W dniu 12.05.2016 r. wystąpiono z prośbami o opinie w przedmiotowej sprawie do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano 2 opinie eksperckie w przedmiotowym zleceniu.

Pismem z dn. 11.05.2016 r., znak BOR.434.8.2016.ES, wystąpiono do NFZ z prośbą o dane przedstawiające koszty refundacji w przedmiotowym zleceniu. Otrzymano odpowiedź NFZ do przedmiotowego zlecenia.

### Dodatkowe informacje:

Wnioskowana technologia była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach:

- sunitinib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4, w ramach zlecenia Ministra Zdrowia z art. 31e ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.);
- sunitinib w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowatego (ang. alveolar soft part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w ramach zlecenia Ministra Zdrowia z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Opinia Rady Przejrzystości nr 309/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.).

Szczegółowe zestawienie produktów objętych zleceniem MZ przedstawia poniższa tabela.

**Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitinibum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.214.2016.1.ISU).**

Nazwa substancji	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN
Sunitinibum	Sutent	kapsułki twarde	12,5	mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079377
			25	mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079384

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. w załączniku B znajdują się 3 produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitinibum,

które są refundowane w ramach 4 programów lekowych (B.3., B.10., B.53., B.8.), co przedstawiono w zestawieniu poniżej.

Obydwa produkty lecznicze objęte zleceniem MZ zawierające substancję czynną sunitinibum we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów – w wieku 18 lat i powyżej, stosowane są aktualnie w ramach programu B.8. – Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49).

**Tabela 2. Zestawienie produktów leczniczych zawierających substancję czynną sunitinibum wg Obwieszczenia MZ<sup>1</sup> z dn. 25 kwietnia 2016 r.**

Nazwa substancji	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji			
		B.3.	B.8.	B.10.	B.53.
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079377	+	+	+	+
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079384	+	+	+	+
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg, 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079391	+	-	+	-

Objaśnienia:

B.3. – Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)

**B.8. – Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49)**

B.10. – Leczenie raka nerki (ICD-10: C 64)

B.53. – Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4)

## 2.1. Technologia oceniana

### 2.1.1. Informacje podstawowe

W poniższej tabeli zestawiono dane dotyczące ocenianej interwencji na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego SUTENT (sunitinibum, kaps. twarde, 12,5 mg).

**Tabela 3. Charakterystyka ocenianej interwencji – SUTENT (sunitinibum, kaps. twarde, 12,5 i 25 mg) (ChPL SUTENT).**

Kategoria	Opis
Substancja czynna	Sunitinibum (sunitinib)
Kod ATC	L01XE04
Grupa farmakoterapeutyczna	Leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Postać farmaceutyczna	Kapsułka twarda
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Sunitinibum hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitinibum 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 glijepochodnego czynnika neurotroficznego (RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitinibum wykazuje działanie podobne do sunitinibum.
Zarejestrowane wskazania do	- <i>Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego</i> (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 imatynbem ze względu na

<sup>1</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)

Kategoria	Opis
stosowania	<p>oporność lub nietolerancję.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- <u>Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami</u> (ang. MRCC, Metastatic renal cell carcinoma) SUTENT jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych.</li> <li>- <u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u> (ang. pNET, Pancreatic neuroendocrine tumours) SUTENT jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.</li> </ul> <p>Doświadczenie ze stosowaniem produktu SUTENT w leczeniu pierwszego rzutu jest ograniczone.</p>
Dawkowanie	<p>Leczenie sunitinibum powinien rozpocząć lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych.</p> <p><b>Dawkowanie</b></p> <p>W przypadku GIST i MRCC, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.</p> <p>W przypadku pNET, zalecana dawka produktu SUTENT wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły.</p> <p><u>Dostosowanie dawki</u></p> <p><u>Bezpieczeństwo i tolerancja.</u> W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.</p> <p>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.</p> <p>W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.</p> <p><u>Inhibitory i (lub) induktory CYP3A4.</u> Należy unikać równoczesnego podawania sunitinibum z silnymi induktorami CYP3A4, takimi jak ryfampicyna. Jeżeli nie jest to możliwe, może być konieczne zwiększanie dawki sunitinibum, za każdym razem o 12,5 mg (do 87,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 62,5 mg na dobę w przypadku pNET) z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.</p> <p>Należy unikać równoczesnego podawania sunitinibum z silnymi inhibitorami CYP3A4, takimi jak ketokonazol. Jeżeli nie jest to możliwe, może zaistnieć konieczność zmniejszenia dawek sunitinibum do minimum 37,5 mg na dobę w przypadku GIST i MRCC lub 25 mg na dobę w przypadku pNET, z równoczesnym starannym monitorowaniem tolerancji.</p> <p>Należy rozważyć wybranie do leczenia kojarzonego alternatywnego produktu o minimalnym działaniu hamującym CYP3A4, lub bez takiego działania.</p> <p><u>Wybrane grupy populacji</u></p> <p><u>Dzieci i młodzież.</u> Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności sunitinibum u pacjentów poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.</p> <p>Stosowanie sunitinibum u dzieci od urodzenia do 6. roku życia nie jest właściwe w leczeniu złośliwych nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.</p> <p>Stosowanie sunitinibum u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC), oraz leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby.</p> <p>Stosowanie sunitinibum u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.</p> <p><u>Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat).</u> Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitinibum była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.</p> <p><u>Zaburzenia czynności wątroby.</u> U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitinibum, nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitinibum stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby stopnia C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.</p> <p><u>Zaburzenia czynności nerek.</u> Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas podawania sunitinibum pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkimi), schyłkową niewydolnością nerek (ang. ESRD, End-Stage Renal Disease), czy pacjentom poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.</p> <p><u>Sposób podawania.</u> SUTENT jest podawany doustnie i może być przyjmowany z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisaną dawkę następnego dnia.</p>



## 2.1.2. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach:

- sunitynib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4, w ramach zlecenia Zlecenie Ministra Zdrowia z art. 31e ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.);
- sunitynib w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. alveolar soft part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w ramach zlecenia Ministra Zdrowia z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Opinia Rady Przejrzystości nr 309/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.).

Treści opinii Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 4. Wcześniejsze opinie i stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTMiT dotyczące stosowania sunitinibum w leczeniu mięsaka pęcherzykowego (ASPS).**

Opinia / stanowisko RP/RK		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	
Dokumenty, nr i data wydania	Treść	Dokumenty, nr i data wydania	Treść
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr <b>36/2014</b> z dnia <b>28 stycznia 2014 r.</b> w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów <b>ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2</b> realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sunitynibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD-10 C41.4, C49.1, C49.2 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rada uważa jednocześnie <b>za zasadne nieusuwanie</b> podawania sunitynibu z „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej” w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego sunityn b, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Ze względu na brak wiarygodnych danych potwierdzających skuteczność kliniczną we wnioskowanych wskazaniach, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych albo nie wymieniają wnioskowanej technologii albo rekomendują jej stosowanie w badaniach klinicznych. Jednakże, biorąc pod uwagę opinię eksperta klinicznego, wcześniejszą opinię Rady z dnia 18 listopada 2013r., liczebność populacji docelowej oraz opisane czasy przeżycia całkowitego w wybranych przypadkach, a przede wszystkim brak technologii alternatywnych, zasadne jest pozostawienie tej opcji terapeutycznej w ramach chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Rekomendacja nr <b>30/2014</b> z dnia <b>28 stycznia 2014 r.</b></p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu we wskazaniach określonych kodami <b>ICD-10: C49.1, C49.2, C41.4</b>, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych</b>, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie sunitynibu w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: <b>C49.1</b> - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny górnej łącznie z barkiem; <b>C49.2</b> - tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem; <b>C41.4</b> - kości i chrząstki stawowe: kości miednicy, kość krzyżowa i guziczna, <u>ale jedynie u chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego, u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia.</u></p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji.</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. alveolar soft part sarcoma, ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, sunitynib stanowi jedyną opcję terapeutyczną i powinien być finansowany ze środków publicznych. Skuteczność leku w ASPS potwierdzają odnalezione badania i opisane w nich czasy przeżycia całkowitego chorych. Także ekspert kliniczny, poproszony przez Agencję o opinię, pozytywnie wypowiedział się o finansowaniu sunitynibu w tej populacji chorych.</p> <p>W przypadku mięsaków innych niż ASPS, kwalifikowanych do kodów C49.1, C49.2, C41.4, brak jest wiarygodnych dowodów naukowych potwierdzających skuteczność kliniczną sunitynibu. Zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych nie wymieniają wnioskowanej technologii, jako opcji terapeutycznych stosowanych standardowo w terapii mięsaków tkanek miękkich i kości. Dlatego też technologia nie powinna być finansowana w tych przypadkach.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sunitynib, stosowanego w programie</p>

Opinia / stanowisko RP/RK		Rekomendacja Prezesa AOTMiT	
			chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu.
Opinia Rady Przejrzystości nr <b>309/2013</b> z dnia <b>18 listopada 2013</b> r. w sprawie objęcia refundacją leku <b>sunitynib</b> , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego	Rada Przejrzystości wydaje <b>negatywną opinię</b> dot. stosowania preparatu <b>sunitynib</b> , w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego tj. <b>w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. alveolar soft part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia w zaproponowanym programie lekowym.</b> <u>Uzasadnienie:</u> Rada nie znalazła danych naukowych uzasadniających utworzenie świadczenia gwarantowanego finansowanego ze środków publicznych, jakim jest zaproponowany program lekowy dla zastosowania sunitynibu w ASPS. Ze względu na brak wiarygodnych danych, zalecenia międzynarodowych towarzystw naukowych albo nie wymieniają ocenianej technologii albo rekomendują jej stosowanie w badaniach klinicznych. Nie mniej, ze względu na liczebność populacji docelowej (ok. 4 przypadki/ rok), brak terapii alternatywnych oraz opisane czasy przeżycia całkowitego w wybranych przypadkach na poziomie 19 miesięcy skłaniają Radę do <b>rekomendowania rozważenia pozostawienia możliwości finansowania sunitynibu w ściśle wybranych przypadkach ASPS w chemioterapii niestandardowej.</b>	nd	nd

## 2.2. Problem zdrowotny

### 2.2.1. Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma, ASPS)

ICD-10: brak kodu właściwego dla tego wskazania

#### Epidemiologia

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarkoma, ASPS) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) występujący głównie u młodych dorosłych (mediana trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej. Z reguły ASPS przedstawia obraz wolno rosnącego guza o obfitym unaczynieniu.

(Tuziak 2009)

Szacuje się, że ASPS stanowi 0,5–1% wszystkich mięsaków tkanek miękkich. Pomimo stosunkowo powolnego wzrostu guza, u pacjentów z ASPS (do 79% populacji) występują przerzuty, które w większości są odporne na konwencjonalne schematy chemioterapii. Rozwój odpornych na leczenie przerzutów przyczynia się do zwiększonej śmiertelności pacjentów.

(Torres 2010)

W Polsce mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000; poniżej 1 000 przypadków rocznie).

(PTOK 2013)

Zestawienia epidemiologiczne dotyczące nowotworów złośliwych tkanek miękkich są trudne do porównania. Dane dotyczące epidemiologii mięsaków tkanek miękkich są bowiem obciążone błędem wynikającym ze zmian

klasyfikacji topograficznej i morfologicznej, odzwierciedlających różne definicje mięsaków tkanek miękkich i histologicznych typów nowotworów złośliwych zaliczanych do tej grupy.

Mięsaki tkanek miękkich to grupa nowotworów złośliwych stosunkowo rzadko występujących w Polsce. Zachorowania na te nowotwory stanowią 0,5% nowotworów złośliwych ogółem u obu płci.

Zachorowalność na mięsaki tkanek miękkich, jak i umieralność z ich powodu zmienia się w zależności od wieku. Średnio około 15% tych nowotworów złośliwych występuje u osób w wieku poniżej 15 lat, a ok. 40% u osób w wieku 55 i więcej lat.

(Zwierko 2009)

**Tabela 5. Zachorowalność na nowotwory złośliwe tkanek miękkich (C48–C49) w grupie wiekowej 20 lat i powyżej w 2013 r. (KRN 2016)**

ICD-10	Wiek pacjentów	Zachorowalność (liczba pacjentów, %)
Nowotwory złośliwe (C00–D09)	≥ 20 r.ż	155 427 (100%)
Nowotwory tkanek miękkich (C48–C49)		851 (0,5%)

(KRN 2016)

### Obraz kliniczny

Mięsak ten mikroskopowo zbudowany jest z komórek o obfitej ziarnistej cytoplazmie, które tworzą gniazda o małej kohezji, co daje obraz przypominający pęcherzyki (alveole). Gniazda komórkowe poroździelane są bogatą siecią naczyń włosowatych. Komórki mięsaka są duże, poligonalne lub okrągłe z centralnie położonym jądrem i dużym jąderkiem. Barwienie PAS (periodic acid-schiff) ukazuje cytoplazmatyczny glikogen i charakterystyczne romboidalne kryształki. Bogata sieć naczyńniowa guza jest przyczyną obfitych krwawień w czasie operacji chirurgicznych.

Przebieg kliniczny jest bardzo agresywny z wczesnie pojawiającymi się przerzutami odległymi, najczęściej w płucach. Przerzut do płuc jest często pierwszym objawem choroby. Inny bardzo charakterystyczny dla ASPS przebieg kliniczny to pojawienie się przerzutu 10 lub więcej lat po usunięciu guza pierwotnego. 5-letnie, 10-letnie i 20-letnie przeżycia pacjentów bez przerzutów w chwili rozpoznania wynoszą odpowiednio 60, 38 i 15%.

Immunohistochemicznie ASPS wykazuje koekspresję wimentyny, MSA (muscle-specific actin) oraz desminy i brak ekspresji cytokeratyny i EMA (epithelial membrane antygen). W odróżnieniu od rhabdomyosarcoma, w którym MyoD1 stwierdzany jest w lokalizacji jądrowej, ASPS prezentuje odczyn cytoplazmatyczny.

ASPS cechuje specyficzna translokacja chromosomalna t(X;17)(p11;q25), której następstwem jest chimeryczny gen TFE3-ASPL. Produkt białkowy tego genu pełni rolę czynnika transkrypcyjnego.

(Tuziak 2009)

### Rozpoznanie

Charakterystycznym markerem rozpoznawczym dla ASPS jest nie zrównoważona translokacja der(17)t(X;17)(p11;q25), której wynikiem jest nieprawidłowa fuzja genu TFE3 (umiejscowionego na chromosomie Xp11) z genem ASPL (zmapowanego na chromosomie 17q25). Chimeryczne białko fuzyjne pełni funkcję nieprawidłowego czynnika transkrypcyjnego, modulującego czynność wielu genów docelowych, między innymi MET i VEGF (vascular endothelial growth factor). Indukowanie nadekspresji receptora błonowego MET przez fuzyjny transkrypt TFE3-ASPL w obecności liganda wątrobowego czynnika wzrostu (HGF, hepatocyte growth factor) prowadzi do samowzbudzenia aktywności kinazowej białka receptorowego, co sprzyja niekontrolowanej proliferacji. Onkogen MET stanowi atrakcyjny potencjalny cel molekularny w przyszłej terapii ASPS.

(Tuziak 2009)

### Leczenie

ASPS jest uważany za typ MTM oporny na chemioterapię; we wszystkich opublikowanych grupach chorych obiektywne odpowiedzi na to leczenie są rzadkie.

Sugeruje się, że w przypadku występowania jakichkolwiek objawów neurologicznych (szczególnie w przypadku występowania wcześniej przerzutów do płuc) ocena stopnia zaawansowania w ASPS powinna obejmować badania obrazowe mózgu, co jest wyjątkiem w stosunku do innych typów MTM. Niezbędna jest długotrwała kontrola po leczeniu pierwotnego nowotworu, gdyż zdarzają się późne nawroty choroby.

Poprawę wyników leczenia może przynieść opracowanie nowych terapii ukierunkowanych molekularnie, biorąc pod uwagę charakterystyczne zmiany molekularne występujące w tym typie MTM (np. leki antyangiogenne – sunitinibum, bewacizumab, cediranibum, inhibitory MET). Ostatnio opublikowane badanie z inhibitorem VEGFR – cediranibum u 7 chorych z ASPS wykazało 4 częściowe odpowiedzi i 3 stabilizacje choroby (średni czas leczenia w chwili publikacji wyniósł 61 tygodni). Równie zachęcające są wyniki badania II fazy z zastosowaniem inhibitora MET – ARQ197 w leczeniu nowotworów związanych z nadmierną aktywacją szlaku MIT, m.in. ASPS.

(Tuziak 2009)

### Rokowanie

Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe (10-letnie przeżycia 38–51%) pomimo względnie powolnego wzrostu nowotworu, gdyż przerzuty (głównie do płuc, w drugiej kolejności do mózgu i kośćca) występują wcześnie w przebiegu tej jednostki chorobowej. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

(Tuziak 2009)

## 2.3. Technologie alternatywne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o opis problemu zdrowotnego, odnalezione polskie i zagraniczne rekomendacje kliniczne leczenia mięsaków tkanek miękkich, w tym ASPS (NCI 2016, ESMO/ESNWG 2014, ESMO/ESNWG 2012, CCA/ASSG 2013, PTOK 2013, NCCN 2010, BSG 2010, NICE 2006), opinie ekspertów klinicznych oraz Obwieszczenie MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych we wnioskowanych wskazaniach.

Do refundowanych alternatywnych technologii medycznych stosowanych w leczeniu ASPS u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, nie wyszczególniając, czy chodzi o postać w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego należy pazopanibum (program lekowy B.8.).

Ponadto eksperci kliniczni wskazują na możliwość stosowania leczenia wspomagającego (BSC, best supportive care), a także substancji czynnej cediranibum (cedyranib), jednakże substancja ta nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

## 2.4. Opinie eksperckie

W niniejszym raporcie uwzględniono 2 opinie eksperckie.

Polscy eksperci kliniczni uważają za zasadne finansowanie ze środków publicznych sunitinibum w leczeniu ASPS w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej ze względu na: brak alternatywnych standardowych opcji terapeutycznych, niewielką populację chorych oraz istnienie dowodów pochodzących z badań obserwacyjnych na skuteczność sunitinibum leczenia u części chorych na zaawansowane ASPS.

W poniższych tabelach przedstawiono stanowiska eksperckie otrzymane w ramach niniejszego opracowania.

Tabela 6. Opinie polskich ekspertów dotyczące finansowania sunitinibum w ocenianych wskazaniach pozarejestrycyjnych.

Wyszczególnienie	Argumenty:	
	za finansowaniem	przeciwko finansowaniu
<b>Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej</b>		
<b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa	„U chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w stadium zaawansowanym, u których nie ma możliwości wycięcia zmian chorobowych, praktycznie nie istnieją inne metody postępowania. Wyniki badań wczesnych faz oraz obserwacji retrospektywnych wskazują, że wartościowe może być leczenie sunityn bem (prospektywne badania późniejszych faz – trudne do przeprowadzenia z powodu bardzo niewiele kiej częstości występowania mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich).”	„Nie dotyczy – finansowanie jest uzasadnione.”

Wyszczególnienie	Argumenty:	
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut im M. Skłodowskiej-Curie Klinika, Warszawa</p>	<p>„Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich należy do bardzo rzadkich nowotworów - zaliczany jest do tzw. ultraradkich schorzeń – stanowi około 0,5% wszystkich mięsaków tkanek miękkich, co skutkuje brakiem standardowych metod leczenia dla zaawansowanych postaci nowotworu. Jest to wybitnie chemo i radio oporny nowotwór. Klasyczne leczenie systemowe jest nieskuteczne. Doświadczenia ośrodków zagranicznych potwierdzone piśmiennictwem oraz wyniki terapii chorych leczonych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie wskazują na skuteczność sunitynibu. Rocznie kwalifikowanych jest do leczenia sunityn bem maksymalnie do 3 chorych.”</p>	<p>„Nie są dostępne badania randomizowane ze względu na ograniczoną liczbę chorych potencjalnie mogących brać udział w próbach klinicznych chorych zaawansowana postać ASPS.”</p>

**Tabela 7. Stanowiska własne polskich ekspertów dotyczące finansowania ze środków publicznych sunitinibum w ocenianych wskazaniach pozarejestrycyjnych.**

Ekspert	Stanowisko własne dotyczące finansowania sunitinibum we wskazaniu:	
<p><b>Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej</b></p>		
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa</p>	<p>„Stosowanie sunitynibu u chorych z rozpoznaniem pęcherzykowego mięsaka tkanek miękkich w stadium zaawansowanym powinno być finansowane, ponieważ:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. istnieją dowody pochodzące z badań obserwacyjnych (obiektywne odpowiedzi u około 50–60% chorych (pozostali – stabilizacja, nieliczni – progresja), mediana czasu przeżycia całkowitego w granicach 18–20 miesięcy, zadowalająca tolerancja leczenia);</li> <li>2. nie istnieją inne metody postępowania o założeniu paliatywnym;</li> </ol> <p>populacja chorych będących kandydatami do leczenia jest niewie ka (w Polsce – 5 chorych rocznie).”</p>	
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut im M. Skłodowskiej-Curie Klinika, Warszawa</p>	<p>„W mojej opinii terapia sunitynibem we wskazaniu zaawansowany mięsak pęcherzykowy – ASPS powinna być finansowana ze środków publicznych. Rocznie do terapii będzie kwalifikowanych około 3 chorych ze względu na fakt, że jest to ultraradka postać schorzenia.</p> <p>Dane z piśmiennictwa dot. badań klinicznych w tym wskazaniu są ograniczone.</p> <p>Dostępne wyn ki międzynarodowej, wieloośrodkowej grupy badawczej wykazały wysoką skuteczność terapii sunitynibem we wskazaniu ASPS. Odnotowano 60% odsetek rocznych przeżyć wolnych od progresji oceniany na 20 chorych. Analiza odpowiedzi klinicznych wykazała częściowa odpowiedź u 8 chorych i u 9 chorych stabilizację. Mediana czasu do progresji wyniosła 16 miesięcy.</p> <p>Wyniki próby klinicznej opublikowanej przez badaczy włoskich opartej na 9 chorych na zaawansowanego ASPS) od 3 do 6 miesięcy terapii wykazały częściową odpowiedź u 5 chorych, stabilizację u 3 i progresję u 1 chorego. Odpowiedź była oceniana według kryteriów RECIST. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 19 miesięcy. Toksyczność leczenia oceniono jako akceptowalną. Najczęstszymi działaniami ubocznymi były powikłania hematologiczne. Neutropenia wystąpiła u czterech pacjentów, niedokrwistość u jednego pacjenta i małopłytkowość u 2 chorych. Nasilenie działań ubocznych należy ocenić jako porównywalne do powikłań obserwowanych w trakcie leczenia sunitynibem z powodu innych guzów litych.</p> <p>Podsumowując wyn ki tych doświadczeń potwierdzają zasadność finansowania ze środków publicznych terapii sunitynibem we wskazaniu ASPS – mięsak pęcherzykowy w przypadku nieresekcyjnych i rozsianych postaci ASPS. Prowadzenie terapii powinno być dedykowane ośrodkom zapewniającym postępowanie wielospecjalistyczne, tj. radioterapia, onkologia kliniczna, chirurgia onkologiczna. Dawka terapeutyczna to 37,5 mg sunitynibu – leczenie prowadzone do progresji.</p> <p>Piśmiennictwo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.S. Stacchiotti, E. Tamborini, A. Marrari i wsp. Response to Sunitinib Malate in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. Clin Cancer Res 15:1096-1104, 2009.</li> <li>2.S. Stacchiotti, T. Negri, N. Zaffaroni i wsp. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Annals of Oncology 22: 1682-1690, 2011.</li> <li>3.S. Kummar, D. Allen, A. Monks i wsp. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. J Clin Oncol. Jun 20;31(18):2296-302, 2013.</li> <li>4.Stacchiotti S, Benjamin R, Blay JY, Judson I, Le Cesne A, Maki R, Palassini E, Patel R, Rutkowski P, Ray-Coquard I, Scurr M, Trent J, Vinod R, Casali PG. Sunitinib in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma: a multi-institutional retrospective case series analysis within the World Sarcoma NetWork. Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 16th Annual Meeting, 11-13 listopada 2010, Paryż, Francja, abstract book: streszczenie 55-893840”</li> </ol>	

**Tabela 8. Opinie polskich ekspertów dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania sunitinibum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

Ekspert	Skuteczność kliniczna i praktyczna	Bezpieczeństwo stosowania
<b>Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej</b>		
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa</p>	<p>„Skuteczność sunityn bu (najważniejsze wskaźniki – punkt nr 2 „Stanowisko własne”) została wykazana w badaniach:</p> <p>* Stacchiotti, Tamborini, Marrari i wsp. Response to sunitinib malate in advanced alveolar soft part sarcoma. Clin Cancer Res 2009; 15:1096-1104.</p> <p>* Stacchiotti, Negri, Zaffaroni i wsp. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Annals of Oncology 2011; 22: 1682–1690.”</p>	<p>„Sunitynib jest lekiem bezpiecznym – podczas stosowania leku w dobowej dawce 37,5 mg występować mogą: neutropenia, trombocytopenia, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie tętnicze, zespół ręka-stop. Częstość niepożądanych działań o dużym nasileniu wynosi około 40%.”</p>
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut im M. Skłodowskiej-Curie Klinika, Warszawa</p>	<p>„W mojej opinii terapia sunitynibem we wskazaniu zaawansowany mięsak pęcherzykowy – ASPS powinna być finansowana ze środków publicznych. Rocznie do terapii będzie kwalifikowanych około 3 chorych ze względu na fakt, że jest to ultraradka postać schorzenia.</p> <p>Dane z piśmiennictwa dot. badań klinicznych w tym wskazaniu są ograniczone.</p> <p>Dostępne wyn ki międzynarodowej, wieloośrodkowej grupy badawczej wykazały wysoką skuteczność terapii sunitynibem we wskazaniu ASPS. Odnotowano 60% odsetek rocznych przeżyć wolnych od progresji oceniany na 20 chorych. Analiza odpowiedzi klinicznych wykazała częściowa odpowiedź u 8 chorych i u 9 chorych stabilizację. Mediana czasu do progresji wyniosła 16 miesięcy.</p> <p>Wyniki próby klinicznej opublikowanej przez badaczy włoskich opartej na 9 chorych na zaawansowanego ASPS) od 3 do 6 miesiącach terapii wykazały częściową odpowiedź u 5 chorych, stabilizację u 3 i progresję u 1 chorego. Odpowiedź była oceniana według kryteriów RECIST. Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 19 miesięcy. Toksyczność leczenia oceniono jako akceptowalną. Najczęstszymi działaniami ubocznymi były pow kłania hematologiczne. Neutropenia wystąpiła u czterech pacjentów, niedokrwistość u jednego pacjenta i małopłytkowość u 2 chorych. Nasilenie działań ubocznych należy ocenić jako porównywalne do powikłań obserwowanych w trakcie leczenia sunitynibem z powodu innych guzów litych.</p> <p>Podsumowując wyn ki tych doświadczeń potwierdzają zasadność zasadność finansowania ze środków publicznych terapii sunitynibem we wskazaniu ASPS – mięsak pęcherzykowy w przypadku nieresekcyjnych i rozsianych postaci ASPS. Prowadzenie terapii powinno być dedykowane ośrodkom zapewniającym postępowanie wielospecjalistyczne, tj. radioterapia, onkologia kliniczna, chirurgia onkologiczna. Dawka terapeutyczna to 37,5 mg sunitynibu – leczenie prowadzone do progresji.</p> <p>Piśmiennictwo</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. S. Stacchiotti, E. Tamborini, A. Marrari i wsp. Response to Sunitinib Malate in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma. Clin Cancer Res 15:1096-1104, 2009.</li> <li>2. S. Stacchiotti, T. Negri, N. Zaffaroni i wsp. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. Annals of Oncology 22: 1682-1690, 2011.</li> <li>3. S. Kummar, D. Allen, A. Monks i wsp. Cediranib for metastatic alveolar soft part sarcoma. J Clin Oncol. Jun 20;31(18):2296-302, 2013.</li> <li>4. Stacchiotti S, Benjamin R, Blay JY, Judson I, Le Cesne A, Maki R, Palassini E, Patel R, Rutkowski P, Ray-Coquard I, Scurr M, Trent J, Vinod R, Casali PG. Sunitinib in Advanced Alveolar Soft Part Sarcoma: a multi- institutional retrospective case series analysis within the World Sarcoma Network. Connective Tissue Oncology Society (CTOS) 16th Annual Meeting, 11-13 listopada 2010, Paryż, Francja, abstract book: streszczenie 55-893840”</li> </ol>	<p>„Bezpieczeństwo leczenia sunitynibem jest akceptowalne i nie różni się od działań niepożądanych opisanych w Charakterystyce Produktu Leczniczego.”</p>

**Tabela 9. Opinie polskich ekspertów dotyczące relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania sunitinibum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

<b>Ekspert</b>	<b>Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania</b>
<b>Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej</b>	
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa</p>	<p>„Leczenie sunitynibem ma wartość paliatywną u chorych z rozpoznaniem choroby bardzo rzadkiej, w której nie ma innych możliwości leczenia.”</p>
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut im M. Skłodowskiej-Curie Klinika, Warszawa</p>	<p>„Opisane j.w. na podstawie dostępnych danych międzynarodowych i doświadczeń leczenia chorych w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie.</p> <p>Poniżej przedstawiam wyniki leczenia sunitynibem w dawce 37,5 mg 15 chorych na ASPS w Klinice Nowotworów Tkanek Miękkich, Kości i Czerniaków Centrum Onkologii-Instytutu w Warszawie w latach 2009–2015. Pierwotna lokalizacja występowała na kośćciny dolnej (8 chorych), w przestrzeni zaotrzewnowej/miednicy (2), na kośćciny górnej (3), inne (2). U wszystkich chorych rozpoznano nieresekcyjne przerzuty (do płuc +/- kości). Pięciu chorych otrzymało leczenie systemowe przed sunitynibem. Mediana czasu od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia sunitynibem – 6 miesięcy (zakres: 2–156). Mediana czasu obserwacji od rozpoczęcia leczenia sunitynibem – 38 miesięcy (zakres: 5–69 miesięcy).</p> <p>Wyniki: Obecnie 4 chorych nadal jest leczonych sunitynibem, 9 chorych żyje. U 6 stwierdzono częściową remisję wg RECIST, u 8 – stabilizację choroby, a u jednego progresję choroby. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 19 miesięcy. Mediana przeżycia całkowitego wyniosła 56 miesięcy, odsetek przeżyć 5 letnich - 49%. Objawy uboczne akceptowalne. Wyniki leczenia są zbliżone do opublikowanych danych w piśmiennictwie światowym.”</p>

**Tabela 10. Opinie polskich ekspertów dotyczące alternatywnych technologii medycznych względem stosowania sunitinibum w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych.**

<b>Ekspert</b>	<b>Alternatywna technologia medyczna, w tym efektywność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania.</b>
<b>Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej</b>	
<p><b>Prof. dr hab. Maciej Krzakowski</b> - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej, Klinika Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, Warszawa</p>	<p>„W zaawansowanym stadium pęcherzykowego mięsaka tkanek miękkich nie istnieją inne możliwości leczenia (alternatywa – najlepsze leczenie wspomagające).”</p>
<p><b>Dr n. med. Beata Jagielska</b> – Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii-Instytut im M. Skłodowskiej-Curie Klinika, Warszawa</p>	<p>„Brak innych skutecznych metod leczenia. Jediną opcją terapeutyczną może być BSC (leczenie wspomagające objawowe).”</p>

## 2.5. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Guideline Clearinghouse - [www.guideline.gov](http://www.guideline.gov),
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE) - [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk),

- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) - [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk),
- Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE) - [kce.fgov.be](http://kce.fgov.be),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC) - [www.nhmrc.gov.au](http://www.nhmrc.gov.au),
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) - [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov),
- National Cancer Institute (NCI) - [www.cancer.gov](http://www.cancer.gov),
- European Society For Medical Oncology (ESMO) - [www.esmo.org](http://www.esmo.org),
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej - [onkologia.zalaczenia.med.pl](http://onkologia.zalaczenia.med.pl),
- Australasian Sarcoma Study Group - [www.australiansarcomagroup.org](http://www.australiansarcomagroup.org),

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 4.04.–18.05.2016 r. Na potrzeby identyfikacji przeprowadzono wyszukiwanie z zastosowaniem następujących słów kluczowych w języku angielskim: soft tissue sarcoma, soft part sarcoma, alveolar soft part sarcoma, sunitinibum, sunitinib, guidelines, recommendations, oraz w języku polskim: mięsaki tkanek miękkich, mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich, rekomendacje, wytyczne, zalecenia.

Łącznie odnaleziono 8 opracowań rekomendacji klinicznych opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczącym leczenia mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich u pacjentów dorosłych (NCI 2016, ESMO/ESN WG 2014, ESMO/ESN WG 2012, CCA/ASSG 2013, PTOK 2013, NCCN 2010, BSG 2010, NICE 2006).

Jedynie wytyczne NCCN 2010 wyraźnie rekomendują stosowanie sunitinibum w leczeniu ASPS (siła rekomendacji: 2B). Natomiast wytyczne ESMO/ESN WG (2014, 2012), CCA/ASSG 2013 oraz PTOK 2013 odnotowują informację na temat skuteczności leczenia sunitinibum u części pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich, jednakże nie wskazują określonej siły rekomendacji. Ponadto wytyczne ESMO/ESN WG (2014, 2012) oraz CCA/ASSG 2013 podają, że w leczeniu ASPS oprócz sunitinibum może być stosowany również cediranibum – substancja czynna nie mająca pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia mięsaków pęcherzykowatych (ASPS).**

Rekomendacje	Treść rekomendacji
<p><b>NCI 2016</b> <b>(National Cancer Institute, USA)</b></p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie dowodach naukowych</p>	<p>W wytycznych <b>nie podano żadnej szczegółowej informacji</b> dotyczącej leczenia mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich u pacjentów dorosłych.</p>
<p><b>ESMO/ESN WG 2014</b> <b>(European Society for Medical Oncology /European Sarcoma Network Working Group, Szwajcaria, Europa)</b></p> <p>Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich i trzewi Konsensus ekspertów ESMO oparty na dowodach naukowych</p>	<p>- Wytyczne wskazują, że <b>pacjenci, u których stwierdzono szczególne typy histologiczne mięsaków tkanek miękkich, w tym ASPS, mogą być kierowani do odpowiednich ośrodków w celu wprowadzenia odpowiedniej terapii, najlepiej w ramach prowadzonych badań klinicznych lub prospektywnych rejestrów klinicznych</b> (Siła rekomendacji: III, C).</p> <p>- W wytycznych podano, że w przypadku niektórych wybranych typów histologicznych mięsaków tkanek miękkich istnieją dowody wynikające z praktyki klinicznej, w których obserwowano aktywność ki ku wybranych substancji czynnych ukierunkowanych molekularnie, opierające się na spójnych danych przedklinicznych. Jako jeden z przykładów podano stosowanie <b>sunitinibum oraz cediranibum w leczeniu mięsaka pęcherzykowatego tkanek miękkich (ASPS)</b>, których cel molekularny nie jest jeszcze jasno sprecyzowany.</p>
<p><b>ESMO/ESN WG 2012</b> <b>(European Society for Medical Oncology /European Sarcoma Network Working Group, Szwajcaria,</b></p>	<p><u>Siła rekomendacji:</u></p> <p>- poziom dowodów: III (prospektywne badania kohortowe),</p> <p>- stopień rekomendacji: C (niewystarczająco silne dowody na skuteczność lub uzyskane korzyści nie przewyższają ryzyka lub występowania niekorzystnych zdarzeń (zdarzenia niepożądane, koszty, itp.), rekomendacja opcjonalna)</p>



Rekomendacje	Treść rekomendacji
<p><b>Europa)</b> Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich i trzewi Konsensus ekspertów ESMO oparty na dowodach naukowych</p>	
<p><b>CCA/ASSG 2013 (Cancer Council Australia/Australasian Sarcoma Study Group, Australia)</b> Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków u osób dorosłych. Konsensus ekspertów oparty na dowodach naukowych</p>	<p>- W przypadku leczenia systemowego zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich brak jest dowodów na większą skuteczność schematów chemioterapii skojarzonej nad stosowaniem sekwencyjnych schematów lekowych w monoterapii w leczeniu pierwszego rzutu (Siła rekomendacji: B).</p> <p>- Wytyczne donoszą, że <b>odnotowano skuteczne działanie terapii ukierunkowanej z zastosowaniem inhibitorów kinaz tyrozynowych, w tym sunitinibum i cediranibum, u pacjentów z mięsakami pęcherzykowatymi tkanek miękkich (ASPS).</b></p> <p><u>Siła rekomendacji:</u> B – materiał dowodowy wskazuje, że rekomendacja może być wprowadzona do praktyki w większości sytuacji.</p>
<p><b>PTOK 2013 (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Polska)</b> Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok – Mięsaaki tkanek miękkich u dorosłych; aktualizacja: 2014 r. Zespół autorski oraz dwóch redaktorów, reprezentujących najważniejsze metody leczenia.</p>	<p>- <b>Sunitinibum jest wskazywany jako lek stosowany u pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich (alveolar soft part sarcoma).</b></p> <p>- U chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich innych niż liposarcoma możliwe jest stosowanie pazopanibum po niepowodzeniu wcześniejszej chemioterapii.</p> <p>- Podano informację na temat występowania <b>najczęstszych działań niepożądanych</b> (o stopniach nasilenia: III–IV) <b>po leczeniu sunitinibum u pacjentów z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego:</b> zespół ręka–stopa, zmęczenie, neutropenia, trombocytopenia, biegunka, nudności, zapalenie błon śluzowych, nadciśnienie tętnicze oraz niedoczynność tarczycy.</p>
<p><b>NCCN 2010 (National Comprehensive Cancer Network)</b> Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie dowodach naukowych i aktualnie akceptowanych metod leczenia</p>	<p>- <b>Sunitinibum jest zalecany w leczeniu ASPS (siła rekomendacji: 2B)</b></p> <p>- Jednakże w wytycznych zastrzeżono, że <b>mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich</b> należy do mięsaków, które generalnie <b>nie są wrażliwe na chemioterapię.</b></p> <p>- W wytycznych przedstawiono <b>dawkowanie i sposób podania sunitinibum</b> w leczeniu mięsaków tkanek miękkich (na podstawie FDA):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dawka: 37,5 mg (doustnie, 1x dziennie, bez przerywania) lub 50 mg (doustnie, 1x dziennie w 6-tygodniowym schemacie: 4 tygodnie aktywnego leczenia, a następnie 2 tygodnie przerwy)</li> <li>- U pacjentów otrzymujących sunitinibum zalecany jest wybór alternatywnego leczenia skojarzonego (z lub bez minimalnego potencjału indukcji enzymu). Zaleca się modyfikację dawki sunitinibum u pacjentów, którzy muszą otrzymywać jednocześnie inhibitory lub aktywatory CYP3A4: 1. w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 – należy rozważyć zmniejszenie dawki sunitinibum do 37,5 mg; 2. w przypadku jednoczesnego podawania inhibitorów CYP3A4 – należy rozważyć zwiększenie dawki sunitinibum do 87,5 mg.</li> <li>- sunitinibum może być podawany zarówno podczas posiłku, jak i niezależnie od niego.</li> </ul> <p><u>Siła rekomendacji:</u> 2B (zalecenie opiera się na niższym poziomie dowodów; niejednorodny konsensus NCCN, ale bez większych nieporozumień)</p>
<p><b>BSG 2010 (Wielka Brytania)</b> Wytyczne dotyczące leczenia mięsaków tkanek miękkich u pacjentów w Wielkiej Brytanii Konsensus ekspertów pod auspicjami BSG (British Sarcoma Group) oparty na przeglądzie wytycznych NCCN, ESMO i NICE-IOG, w odniesieniu do warunków brytyjskich</p>	<p>- Wytyczne <b>nie podają żadnej informacji na temat stosowania sunitinibum</b> w leczeniu jakiegokolwiek typu mięsaka tkanek miękkich.</p> <p>- Mięsak pęcherzykowaty tkanek miękkich należy do mięsaków generalnie niewrażliwych na chemioterapię.</p>

Rekomendacje	Treść rekomendacji
<p><b>NICE 2006</b> <b>(National Institute for Health and Clinical Excellence, Wielka Brytania)</b></p> <p>Wytyczne dotyczące Centrów Onkologii: Poprawa efektów leczenia u chorych na mięsaki</p> <p>Konsensus ekspertów oparty na przeglądzie dowodach naukowych</p>	<p>- Wytyczne omawiają postępowanie terapeutyczne, m.in. u pacjentów z mięsakami tkanek miękkich.</p> <p>- W wytycznych nie wyodrębniono wyraźnie grupy chorych z mięsakami pęcherzykowatymi tkanek miękkich (ASPS). W związku z tym nie ma też w wytycznych szczegółowych zaleceń terapeutycznych w stosunku do tej grupy chorych.</p> <p>- Wytyczne <b>nie opisują stosowania sunitinibum</b> w opisanych schematach terapeutycznych.</p>

## 2.6. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia m.in.: HAS – Haute Autorité de Santé; SMC – Scottish Medicines Consortium; Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care; CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; NICE – National Institute for Health and Care Excellence, nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych sunitinibum w ocenianym wskazaniu.

## 3. Analiza kliniczna

### 3.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTMiT przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library (06.04.2016 r.). Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Sprawdzone zostały również publikacje ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Założono, że jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostaną zidentyfikowane badania wtórne ani randomizowane badania pierwotne, do analizy włączone zostaną badania eksperymentalne jednoramienne, a w przypadku ich nieodnalezienia badania obserwacyjne, badania typu „case series” (niekomparatywne) oraz opisy przypadków, oceniające analizowaną interwencję.

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych dobrano z zachowaniem możliwie najwyższej czułości. Zapis strategii podano w załączniku do niniejszego opracowania. Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji. Wybór badań przeprowadzony został w oparciu o szczegółowy protokół, określający kryteria włączenia i wykluczenia z analizy, opracowany przed przystąpieniem do zestawienia danych, przez dwóch niezależnych analityków, osiągnięto odsetek zgodności na poziomie 94%. W sytuacji spornej wybór rozstrzygany był na drodze konsensusu. W tabeli poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia publikacji.

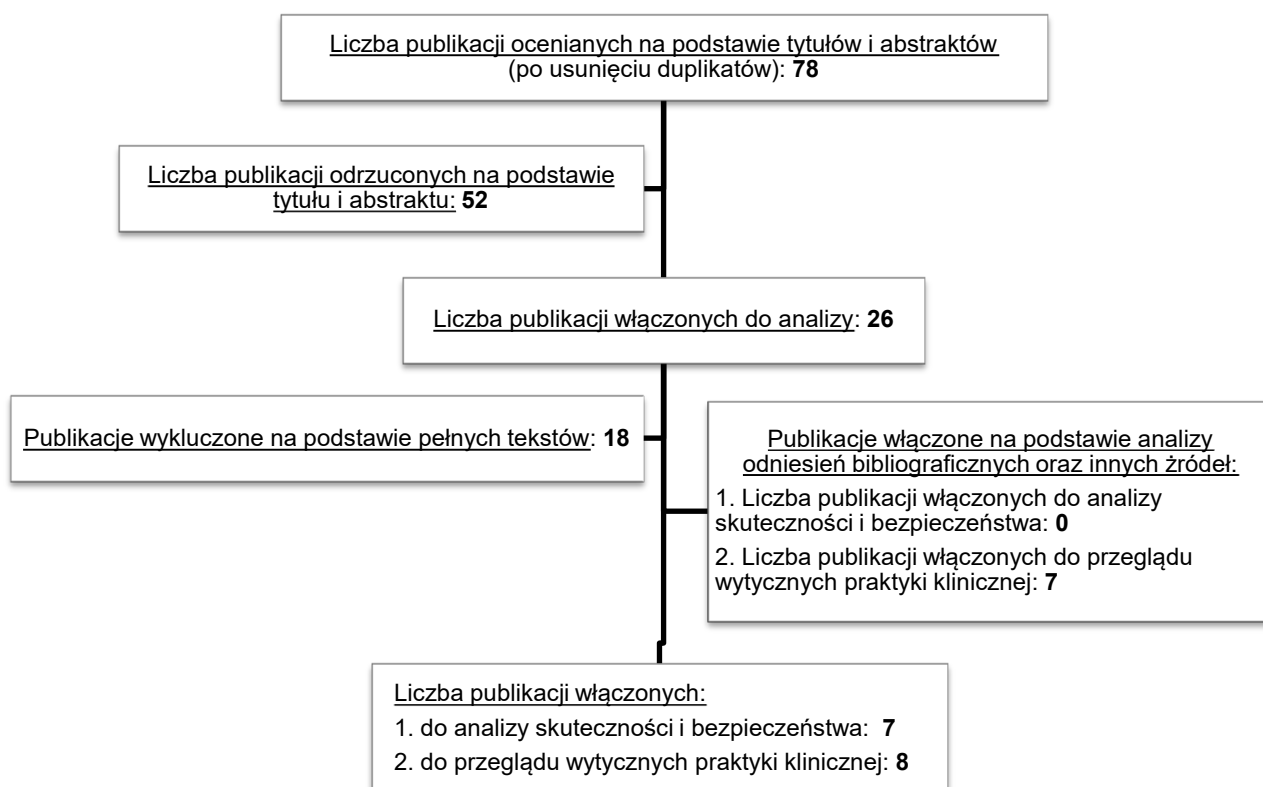
Tabela 12. Kryteria włączenia do przeglądu

Opis	Komentarz
<p><u>Populacja:</u> Pacjenci z mięsakiem pęcherzykowatym (ASPS) w wieku 18 lat i więcej</p>	-
<p><u>Interwencje:</u> sunitinibum</p>	Wykluczano publikacje, jeżeli w terapii skojarzonej wykorzystywano leki nier refundowane w Polsce.
<p><u>Komparator:</u> dowolny refundowany</p>	Gdyby w wyniku wyszukiwania nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje z komparatorem, do analizy włączano by badania bez grupy kontrolnej.
<p><u>Rodzaj badania:</u></p>	Do przeglądu włączano dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono

Opis	Komentarz
- opracowania wtórne (przeglądy systematyczne), - badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli nie odnaleziono wiarygodnych i aktualnych przeglądów systematycznych, oraz badania pierwotne niewłączone do odnalezionych przeglądów systematycznych, - serie przypadków, - opisy przypadków. Do analizy włączano publikacje pełnotekstowe.	badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, włączono by prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej (I/II fazy). Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych II fazy, włączono by inne badania, opisy serii przypadków oraz opisy przypadków. Do przeglądu nie włączano publikacji dostępnych w postaci abstraktów konferencyjnych.
<b>Punkty końcowe:</b> Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: przeżycie/śmiertelność; odpowiedź na leczenie, zdarzenia niepożądane, inne.	-

Kwerendy i wyniki przeszukiwania, zestawiono w załączniku do niniejszego raportu. Analizę tytułów i abstraktów odnalezionych przeprowadzono zgodnie z poniższym diagramem PRISMA.

**Schemat 1. Diagram PRISMA.**



### 3.2. Analiza skuteczności

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania sunitinibum we wskazaniu: leczenie mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 7 publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego:

- 1 badanie obserwacyjne na podstawie rejestru utworzonego do oceny skuteczności terapii celowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych, w tym sunitinibum w leczeniu ASPS (Eberst 2014);
- 1 badanie obserwacyjne prowadzone w licznej populacji pacjentów z ASPS; sunitinibum stosowano u niewielu (Orbach 2013),
- 2 badania obserwacyjne przeprowadzone w małej grupie pacjentów z postępującym, przerzutowym ASPS (Stacchiotti 2011, Stacchiotti 2009),

- 3 opisy przypadków (Orphanos 2013, Ghose 2012, Mir 2012).

Przedstawienie wyników dla skuteczności sunitinibum u pacjentów z ASPS na podstawie badań obserwacyjnych jest utrudnione ze względu na to, że badanie Eberst 2014 jest trudne w ocenie, gdyż wyniki dotyczą linii leczenia, a nie pacjentów, a badanie Orbach 2013 obejmuje populację dzieci i młodych dorosłych do 21 r.ż., u których zdiagnozowano ASPS, a sunitinibum stosowano łącznie u 5 pacjentów, jednak nie podano, ich wieku. Z kolei badania Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 niespójnie raportują wyniki, co przekłada się na ich niekonkluzywność. Ponadto, chociaż nie zostało to jasno powiedziane, to grupa pacjentów otrzymująca sunitinibum w badaniu Stacchiotti 2009 stanowi prawdopodobnie podgrupę pacjentów w badaniu Stacchiotti 2011.

Na podstawie włączonych do analizy opisów przypadków można stwierdzić, że u części pacjentów z zaawansowanym ASPS odnotowano skuteczność leczenia sunitinibum (Ghose 2012), przy czym należy podkreślić, że sunitinibum podawano w dawce 50 mg/dzień. W pozostałych przypadkach po leczeniu sunitinibum uzyskano progresję choroby (Orphanos 2013) lub zrezygnowano z prowadzenia terapii ze względu na brak tolerancji leku i występowanie zdarzeń niepożądanych (Mir 2012).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o charakterze niehematologicznym należały: zmęczenie, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie, uszkodzenie wątroby oraz mdłości i wymioty. Natomiast do najczęściej występujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, przewlekła niedokrwistość i małopłytkowość.

### Badania obserwacyjne

W poniższej tabeli zestawiono charakterystykę badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu.

Tabela 13. Charakterystyka badań obserwacyjnych włączonych do przeglądu.

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
<b>Eberst 2014</b> Źródła finansowania: the Institut National du Cancer, LYRIC, EuroSARC, PFIZER (Paris, France), Dam's patients advocacy group	Rodzaj badania: Badanie obserwacyjne, na podstawie krajowego rejestru utworzonego do oceny skuteczności terapii celowanych we wskazaniach pozarejestrowanych, w tym zastosowanie sunitinibum w leczeniu ASPS  Miejsce badania: Francja, 24 ośrodki  Czas trwania badania: 2008–2011	Terapie celowane, w tym <b>sunitinibum</b> :  <u>Dawkowanie i sposób podania</u> : bd	<u>Kryteria włączenia</u> : pacjenci z potwierdzonym histologicznie mięsakiem niepodatnym na leczenie; terapia celowana we wskazaniu niezarejestrowanym prowadzona we Francji (np. lekiem zakłócającym konkretny cel molekularny); pacjenci będący poza jakimkolwiek badaniem klinicznym; pacjenci z dermatofibrosarcoma protuberans leczeni imatinibum; pacjenci z mięsakiem kości leczeni kwasem zoledronowym; <u>Kryteria wykluczenia</u> : pacjenci z nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego, którzy otrzymali leczenie imatinibum lub sunitinibum.	<u>Populacja</u> : pacjenci otrzymujący terapię celowaną (249 pacjentów w 278 liniach leczenia), w tym pacjenci z ASPS (8 linii leczenia).	- RR (%) - CR, PR (RECIST)	6/8
<b>Orbach 2013</b> Źródła	Rodzaj badania: Badanie	<u>Chirurgiczne usunięcie guza</u>	<u>Kryteria włączenia</u> : - czas badania: 1980-	<u>Populacja</u> : dzieci i młodzi	- OS, EFS	6/8

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencja	Kryteria włączenia/ wykluczenia	Populacja	Punkty końcowe	Ocena jakości badań (skala NICE)
<i>finansowania: bd</i>	<p>obserwacyjne, wielośrodkowe, łączona seria przypadków</p> <p><u>Miejsce badania:</u> 7 europejskich pediatrycznych grup kooperacyjnych</p> <p><u>Czas trwania:</u> 1980-2009</p>	<p><u>Radioterapia</u> <u>Chemioterapia:</u> głównie ifosfamid+doxorubicyna, ale także <b>sunitinibum</b></p> <p><u>Dawkowanie i sposób podania sunitinibum:</u> bd</p>	<p>2009</p> <p>- wiek: 0–21 lat</p> <p>- histologicznie zdiagnozowany ASPS potwierdzony przez panel lub obecność białka fuzyjnego ASPSCR1-TFE3 w tkance guza zlokalizowanego poza nerką.</p>	<p>dorośli z ASPS</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=51 (w tym 5 leczonych sunitinibum)</p> <p><u>Wiek:</u> 2–21 lat</p>		
<p><b>Stacchiotti 2011</b></p> <p><i>Źródła finansowania:</i> Grant Ministra Zdrowia; Firma farmaceutyczna a dostarczyła lek do badania</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Włochy</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2007–2010</p> <p><u>Okres obserwacji [mediana (zakres)]:</u> bd; mediana trwania terapii 10 miesięcy (zakres 3–33)</p>	<p><b>sunitinibum</b></p> <p><u>Dawkowanie:</u> - 37,5 mg /dzień; - w podaniu ciągłym do momentu progresji choroby lub wystąpienia objawów toksyczności. Podawanie sunitinibum wstrzymywano, gdy obserwowano hematologiczne zdarzenia niepożądane na poziomie <math>\geq</math> G3, a niehematologiczne zdarzenia niepożądane – na poziomie <math>\geq</math> G2.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - stan sprawności <math>\leq</math> G3 (ECOG), - zadowalająca sprawność szpiku kostnego oraz organów wewnętrznych. - diagnoza ASPS potwierdzona obecnością TFE3 oraz techniką FISH.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym progresywnym ASPS</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=9, w tym 6 mężczyzn;</p> <p><u>Wiek:</u> 22–58 lat</p>	<p>- PR, SD, PD (RECIST)</p> <p>- PFS, OS</p> <p>- AEs: hematologiczne, niehematologiczne (NCICTC v.3)</p>	4/8
<p><b>Stacchiotti 2009</b></p> <p><i>Źródła finansowania:</i> Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro grant (S. Pilotti); Firma farmaceutyczna a dostarczyła lek do badania</p>	<p><u>Rodzaj badania:</u> Badanie retrospektywne, jednoramienne, jednośrodkowe</p> <p><u>Miejsce badania:</u> Włochy</p> <p><u>Czas trwania badania:</u> 2007–2008</p> <p><u>Okres obserwacji [średnia (zakres)]:</u> bd; średnia trwania terapii 5 miesięcy (zakres 1–12)</p>	<p><b>sunitinibum</b></p> <p><u>Dawkowanie:</u> - 37,5 mg /dzień; - w podaniu ciągłym w ramach programu leku ostatniej szansy - terapia prowadzona do momentu progresji choroby lub wystąpienia objawów toksyczności. - podawanie sunitinibum wstrzymywano, gdy występowały hematologiczne AEs na poziomie <math>\geq</math> G3, a niehematologiczne AEs – na poziomie <math>\geq</math> G2.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u> - diagnoza nieresekcyjnego ASPS w ciągu 3 miesięcy poprzedzających rozpoczęcie terapii (wg RECIST). - stan sprawności <math>\leq</math> G3 (wg ECOG), - zadowalająca sprawność szpiku kostnego oraz organów wewnętrznych.</p>	<p><u>Populacja:</u> pacjenci z przerzutowym progresywnym ASPS</p> <p><u>Liczba pacjentów:</u> n=5 (leczonych sunitinibum)</p> <p><u>Rozkład płci:</u> Wszyscy pacjenci otrzymujący sunitinibum byli mężczyznami</p> <p><u>Wiek:</u> 24–58 lat</p>	<p>- PR, SD, PD (RECIST)</p> <p>- PET</p> <p>- AEs: hematologiczne, niehematologiczne (NCICTC v.3)</p>	4/8

Szczegółowe opisy wyników badań **Stacchiotti 2011** i **Stacchiotti 2009** zostały przedstawione przez ekspertów klinicznych (rozdział. 2.4.).

#### Uwagi analityczne do badań obserwacyjnych

Badania **Stacchiotti 2011** i **Stacchiotti 2009** niespójnie raportują wyniki, co przekłada się na ich niekonkluzywność. Chociaż nie zostało to jasno powiedziane, to grupa pacjentów otrzymująca sunitinibum w badaniu Stacchiotti 2009 stanowi prawdopodobnie podgrupę pacjentów w badaniu Stacchiotti 2011.

Badanie **Eberst 2014** jest trudne w ocenie, gdyż wyniki dotyczą linii leczenia, a nie pacjentów. Nie prowadzono oceny zdarzeń niepożądanych w tym badaniu.

Badanie **Orbach 2013** obejmuje populację dzieci i młodych dorosłych do 21 r.ż., u których zdiagnozowano ASPS. Sunitinibum stosowano łącznie u 5 pacjentów, jednak nie podano, w jakim wieku byli pacjenci. U pacjentów z nawrotem nowotworu lub u których nastąpiła progresja choroby po zastosowaniu sunitinibum stwierdzono odpowiedź na leczenie określoną w 2 przypadkach jako bardzo dobrą częściową odpowiedź, a w kolejnych 2 przypadkach jako stabilizację choroby.

### Opisy przypadków

#### Orphanos 2013

Opis przypadku 31-letniej kobiety z ASPS zlokalizowanym w obrębie uda, u której stwierdzono przerzuty do płuc i piersi. U pacjentki w wieku 28 lat stwierdzono ASPS na przedniej powierzchni prawego uda. Guz został usunięty chirurgicznie oraz wspomagająco zastosowano radioterapię. Po 6 miesiącach od zabiegu u pacjentki stwierdzono obustronne przerzuty do płuc, zastosowano więc I linię leczenia (doksorubicyna+ifosfamid, 6 cykli) i uzyskano minimalną odpowiedź na leczenie. Po 4 miesiącach od zakończenia I linii leczenia zastosowano II linię leczenia (trabectedyna, 4 cykle), ale nie odnotowano odpowiedzi na leczenie. Pacjentka otrzymała sunitinibum (nie podano wielkości dawki) w III linii leczenia, jednak uzyskano tylko krótkotrwałą słabą odpowiedź na leczenie, a następnie stwierdzono progresję choroby.

#### Ghose 2012

Opis przypadku 26-letniego mężczyzny, u którego zastosowano dalsze leczenie przerzutowego mięsaka pęcherzykowego, pierwotnie zlokalizowanego w przyśrodkowej części lewego uda. Pacjent otrzymał sunitinibum w V linii leczenia, po niepowodzeniu wcześniejszych linii leczenia (I – 2 cykle doksorubicyny i ifosfamid; II – gemcytabina+docetaksel, radykalna resekcja chirurgiczna masy zlokalizowanej w lewym udzie; III – 3 cykle topotekanu, IV – foretynib (GSK1363089, XL880, kwalifikacja do badania I fazy) oraz stabilizacja chirurgiczna niektórych zmian w obrębie kończyn górnych i dolnych). Przed rozpoczęciem leczenia sunitinibum, u pacjenta rozwinęła się ciężka duszność, która wymagała ciągłego stosowania tlenu, pojawił się kaszel z krwiopluciem oraz ból w miejscach przerzutów do kości. Ponadto u pacjenta stwierdzono odrost masy guza (wymiary: 7x7 cm) oraz znaczącą opuchliznę kostki. Na podstawie wykonanej tomografii komputerowej stwierdzono niezliczoną liczbę przerzutów do płuc we wszystkich płatach, ze zmianami o największych wymiarach 5,5 cm, a także we wnękach płuc oraz powiększenie śródpiersiowych węzłów chłonnych. Po wykonaniu biopsji stwierdzono wysokie unaczynienie guza. U pacjenta w wyżej opisanym stanie zastosowano dwa 6-tygodniowe cykle leczenia sunitinibum (dawka 50 mg/dzień doustnie przez 28 dni, a następnie 14-dniowy odpoczynek). Ponadto kontynuowano radioterapię przerzutów w obrębie kości.

Po pierwszych 3 tygodniach u pacjenta stwierdzono znaczące zmniejszenie duszności oraz kaszlu, a pacjent wydawał się być bardziej energiczny. Pacjent odczuwał zmniejszenie bólu w miejscach przerzutów do kości. Masa guza zmniejszyła się do wymiarów 6x5 cm. Podczas badania po 6 tygodniach leczenia stwierdzono: dalszą poprawę stanu zdrowia, brak konieczności ciągłego stosowania tlenu, ustępowanie bólu, brak nowych przerzutów w dowolnym miejscu, całkowite ustąpienie obrzęku lewej kostki, zmniejszenie rozmiaru guza w lewym udzie.

Po 2 cyklach leczenia masa w lewym udzie zmniejszyła się do rozmiarów niewyraźnego stwardnienia. Zmiana ta była również poddawana równoczesnym naświetlaniom. Podczas badania nie odnotowano innych znaczących zmian. Uzyskano kontrolę przerzutów do kości. Odnotowano mieszaną odpowiedź na leczenie w obrębie płuc: niektóre zmiany zwiększyły rozmiary, a inne zmniejszyły się lub zniknęły całkowicie.

Po zastosowaniu leczenia sunitinibum stwierdzono znaczącą poprawę jakości życia pacjenta: pacjent zdołał ukończyć studia oraz ożenić się, następnie wyjechał do krewnych za granicę. Ostatecznie pacjent zmarł w hospicjum w kilka miesięcy po opuszczeniu kraju (nie podano przyczyny zgonu).

#### Mir 2012

Opis przypadku 90-letniej kobiety, u której stwierdzono mięsaka pęcherzykowego zlokalizowanego w obrębie kończyny dolnej oraz przerzuty do płuc i u której rozpoczęto leczenie sunitinibum w dawce 37,5 mg na dobę. W trakcie leczenia sunitinibum stwierdzono u pacjentki następujące zdarzenia niepożądane: nadciśnienie tętnicze (3 stopień wg skali CTCAE) oraz małopłytkowość (3 stopień wg skali CTCAE), która utrzymywała się nawet po zmniejszeniu dawki do 25 mg na dobę. Zaprzesano stosowania sunitinibum i wprowadzono leczenie bewacizumabem w dawce 10 mg/kg, iv, co 2 tygodnie. Uzyskano wyraźne zmniejszenie bólu oraz utrzymującą się częściową odpowiedź na leczenie w zakresie przerzutów do płuc w ciągu 16 miesięcy.

### 3.3. Analiza bezpieczeństwa

Poniżej zestawiono zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009.

**Tabela 14. Zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w badaniach obserwacyjnych u pacjentów z ASPS leczonych sunitinibum.**

Badanie	Zdarzenia niepożądane		Informacje dodatkowe
	niehematologiczne	hematologiczne	
<b>Stacchiotti 2011</b>	zmęczenie (n=1, G2) niedoczynność tarczycy (n=2, G2) nadciśnienie tętnicze (n=2, G2) działanie uszkadzające wątrobę (n=1, G2) mdłości i wymioty (n=1, G2)	neutropenia (n=4, G3–4), przewlekła niedokrwistość (n=1, G3–4), małopłytkowość (n=2, G3–4)	–
<b>Stacchiotti 2009</b>	zmęczenie (n=1, G2) niedoczynność tarczycy (n=1, G2) mdłości i wymioty (n=1, G2)	neutropenia (n=3, G3–4), przewlekła niedokrwistość (n=1, G3–4) małopłytkowość (n=1, G3–4)	Ogólnie dobra tolerancja sunitinibum. Nie wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki związana z występowaniem jakichkolwiek AEs.

AEs - Zdarzenia niepożądane (ang. adverse effects)

Stopień ciężkości zdarzenia niepożądanego (Powszechne kryteria terminologiczne dla zdarzeń niepożądanych w. 3.0, CTCAE 3.0):

G2 – umiarkowane zdarzenia niepożądane

G3 – ciężkie zdarzenia niepożądane

G4 – zdarzenia niepożądane zagrażające życiu lub zagrażające upośledzeniem

#### 3.3.1. Dodatkowa analiza bezpieczeństwa (na podstawie ChPL)

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitinibum to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: 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 dłoniowo-podeszwa. Nasilenie tych objawów może się zmniejszać wraz z kontynuacją leczenia. Podczas leczenia może rozwinąć się niedoczynność tarczycy. Do najczęściej występujących działań niepożądanych należą zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane inne niż wymienione w punktach 4.4 lub 4.8 ChPL, których związek ze stosowaniem sunitinibum uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnej, niewydolność nadnerczy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Poniżej wymieniono działania niepożądane zgłaszane przez pacjentów z GIST, MRCC i pNET w danych zbiorczych obejmujących 7115 pacjentów, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE). Włączono również działania niepożądane stwierdzone w badaniach klinicznych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Częstość występowania zdefiniowano następująco: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $> 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

**Tabela 15. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych (ChPL Sutent 12,5 mg)**

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	<u>Często</u> :	Zakażenia wirusowe <sup>a</sup> , Zakażenia układu oddechowego <sup>b,*</sup> , Ropień <sup>c,*</sup> , Zakażenia grzybicze <sup>d</sup> , Zakażenia dróg moczowych, Zakażenia skóry <sup>e</sup> , Posocznica <sup>f,*</sup>

Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych		
	<u>Niezbyt często:</u>	Martwicze zapalenie powięzi*, Zakażenia bakteryjne <sup>9</sup>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	<u>Bardzo często:</u>	Neutropenia, Małopłytkowość, Niedokrwistość, Leukopenia
	<u>Często:</u>	Limfopenia
	<u>Niezbyt często:</u>	Pancytopenia
	<u>Rzadko:</u>	Mikroangiopatia zakrzepowa <sup>h,*</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	<u>Niezbyt często:</u>	Nadwrażliwość
	<u>Rzadko:</u>	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia endokrynologiczne	<u>Bardzo często:</u>	Niedoczynność tarczycy
	<u>Niezbyt często:</u>	Nadczynność tarczycy
	<u>Rzadko:</u>	Zapalenie tarczycy
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	<u>Bardzo często:</u>	Zmniejszenie łaknienia <sup>i</sup>
	<u>Często:</u>	Odwodnienie, Hipoglikemia
	<u>Rzadko:</u>	Zespół ostrego rozpadu guza *
Zaburzenia psychiczne	<u>Bardzo często:</u>	Bezsensowność
	<u>Często:</u>	Depresja
Zaburzenia układu nerwowego	<u>Bardzo często:</u>	Zawroty głowy, Bóle głowy, Zaburzenia smaku
	<u>Często:</u>	Neuropatia obwodowa, Parestezje, Niedoczulica, Przewrażliwienie
	<u>Niezbyt często:</u>	Krwotok mózgowy*, Udar mózgu*, Przemijający napad niedokrwienności
	<u>Rzadko:</u>	Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii*
Zaburzenia oka	<u>Często:</u>	Obrzęk tkanek oczodołu, Obrzęk powiek, Zwiększone łzawienie
Zaburzenia serca	<u>Często:</u>	Niedokrwienie mięśnia sercowego <sup>k,*</sup> , Zmniejszenie frakcji wyrzutowej <sup>l</sup>
	<u>Niezbyt często:</u>	Zastoinowa niewydolność serca, Zawał mięśnia sercowego <sup>m,*</sup> , Niewydolność serca*, Kardiomiopatia*, Wysięk osierdziowy, Wydłużenie odstępu QT w EKG
	<u>Rzadko:</u>	Niewydolność lewokomorowa*, Zaburzenia rytmu typu <i>torsade de pointes</i>
Zaburzenia naczyniowe	<u>Bardzo często:</u>	Nadciśnienie tętnicze
	<u>Często:</u>	Zakrzepica żył głębokich, Uderzenia gorąca, Nagłe zaczerwienienie twarzy
	<u>Niezbyt często:</u>	Krwotok z guza*
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	<u>Bardzo często:</u>	Duszność, Krwotok z nosa, Kaszel
	<u>Często:</u>	Zator tętnicy płucnej*, Wysięk opłucnowy*, Krwioplucie, Duszność wysiękowa, Ból jamy ustnej i gardła <sup>n</sup> , Niedrożność nosa, Suchość błon śluzowych nosa
	<u>Niezbyt często:</u>	Krwotok płucny*, Niewydolność oddechowa*
Zaburzenia żołądka i jelit	<u>Bardzo często:</u>	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej <sup>o</sup> , Ból brzucha <sup>p</sup> , Wymioty, Biegunka, Niestrawność, Nudności, Zaparcia
	<u>Często:</u>	Choroba refluksowa przełyku, Dysfagia, Krwotok z przewodu pokarmowego*, Zapalenie przełyku*, Wzdęcie brzucha, Dyskomfort w nadbrzuszu, Krwotok z odbytu, Krwawienie z dziąseł, Owrzodzenie jamy ustnej, Ból odbytu, Zapalenie warg, Guzy krwawnicze, Ból języka, Ból w jamie ustnej, Suchość w jamie ustnej, Wzdęcia, Dyskomfort w jamie ustnej, Odbijanie się ze zwracaniem treści żołądkowej lub gazu
	<u>Niezbyt często:</u>	Perforacja przewodu pokarmowego <sup>q,*</sup> , Zapalenie trzustki, Przetoka odbytu
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	<u>Niezbyt często:</u>	Niewydolność wątroby*, Zapalenie pęcherzyka żółciowego <sup>r,*</sup> , Zaburzenia czynności wątroby
	<u>Rzadko:</u>	Zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<u>Bardzo często:</u>	Przebarwienia skóry <sup>s</sup> , Zespół erytrodyzestezji dłoniowopodeszwowej, Wysypka <sup>t</sup> , Zmiany koloru włosów, Suchość skóry
	<u>Często:</u>	Złuszczenie skóry, Reakcje skórne <sup>u</sup> , Egzema, Pęcherze, Rumień, Łysienie, Trądzik, Świąd, Hiperpigmentacja skóry, Zmiany skórne, Rogowacenie skóry, Zapalenie skóry, Zaburzenia dotyczące płytki paznokciowej <sup>v</sup>
	<u>Rzadko:</u>	Rumień wielopostaciowy*, Zespół Stevensa-Johnsona*, Piodermia zgorzeliowa, Martwica toksycznorozplywna naskórka*
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	<u>Bardzo często:</u>	Ból w kończynach, Bóle stawowe, Ból pleców
	<u>Często:</u>	Bóle mięśniowo-szkieletowe, Kurcze mięśni, Bóle mięśniowe, Osłabienie mięśni
	<u>Niezbyt często:</u>	Martwica kości szczęki i (lub) żuchwy, Przetoka*



Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych		
	<u>Rzadko:</u>	Rabdomioliza*, Miopatia
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	<u>Często:</u>	Niewydolność nerek*, Ostra niewydolność nerek*, Zmiana barwy moczu, Białkomocz
	<u>Niezbyt często:</u>	Krwotok z dróg moczowych
	<u>Rzadko:</u>	Zespół nerczycowy
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	<u>Bardzo często:</u>	Zapalenie błon śluzowych, Uczucie zmęczenia <sup>w</sup> , Obrzęk <sup>x</sup> , Gorączka
	<u>Często:</u>	Ból w klatce piersiowej, Ból, Zespół rzekomogrypowy, Dreszcze
	<u>Niezbyt często:</u>	Nieprawidłowy proces gojenia się ran
Badania diagnostyczne	<u>Często:</u>	Zmniejszenie masy ciała, Zmniejszenie liczby białych krwinek, Zwiększenie aktywności lipazy, Zmniejszenie liczby płytek krwi, Zmniejszenie stężenia hemoglobiny, Zwiększona aktywność amylazy <sup>y</sup> , Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, Zwiększone stężenie kreatyniny we krwi, Zwiększone ciśnienie tętnicze, Zwiększone stężenie kwasu moczowego we krwi
	<u>Niezbyt często:</u>	Zwiększenie aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi, Zwiększone stężenie TSH we krwi

Następujące zdarzenia zostały połączone w jedną kategorię:

- a - Zakażenie górnych dróg oddechowych i opryszczkowe zapalenie jamy ustnej
  - b - Zapalenie oskrzeli, zapalenie dolnych dróg oddechowych, zapalenie płuc i zapalenie dróg oddechowych
  - c - Ropień, ropień w obrębie kończyny, ropień odbytu, ropień dziąsłowy, ropień wątroby, ropień trzustki, ropień krocza, ropień okolic odbytu i odbytnicy, ropień odbytniczy, ropień podskórny i ropień zęba
  - d - Kandydoza przełyku i kandydoza jamy ustnej
  - e - Zapalenie tkanki łącznej i zakażenie skóry
  - f - Posocznica i wstrząs septyczny
  - g - Ropień w jamie brzusznej, posocznica z punktem wyjścia w jamie brzusznej, zapalenie uchyłka i zapalenie kości i szp ku
  - h - Mikroangiopatia zakrzepowa, zakrzepowa plamica małopłytkowa, zespół hemolitycznomocznicowy
  - i - Zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt
  - j - Dysgeuzja, ageuzja i zaburzenia smaku
  - k - Ostry zespół wieńcowy, dusznica bolesna, dusznica niestabilna, zamknięcie tętnicy wieńcowej, niedokrwienie mięśnia sercowego
  - l - Zmniejszenie i (lub) nieprawidłowość frakcji wyrzutowej
  - m - Ostry zawał mięśnia sercowego, zawał mięśnia sercowego, bezobjawowy zawał mięśnia sercowego
  - n - Ból jamy ustnej i gardła oraz ból gardła i krtani
  - o - Zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej
  - p - Ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu
  - q - Perforacja przewodu pokarmowego i perforacja jelita
  - r - Zapalenie pęcherzyka żółciowego i zapalenie pęcherzyka żółciowego niekamiczne
  - s - Zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji
  - t - Łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka
  - u - Reakcje skórne i zaburzenia skórne
  - v - Zaburzenia i odbarwienie płytki paznokciowej
  - w - Zmęczenie i astenia
  - x - Obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy
  - y - Zwiększona aktywność amylazy
- \* - W tym przypadki zgonów

### Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: Zgłaszano przypadki ciężkiego zakażenia (z neutropenią lub bez neutropenii), w tym przypadki prowadzące do zgonu. Zgłaszano przypadki nekrotycznego zapalenia powięzi, w tym krocza, czasami prowadzące do zgonu.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Zgłaszano przypadki mikroangiopatii zakrzepowej, w niektórych przypadkach zakończone zgonem.

Zaburzenia układu immunologicznego: Zgłaszano przypadki reakcji nadwrażliwości, w tym przypadki obrzęku naczyńioruchowego.

Zaburzenia układu nerwowego: Zgłoszono kilka przypadków drgawek i objawów radiologicznych zespołu odwracalnej tylnej leukoencefalopatii; niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Częstsze przypadki zdarzeń hipoglikemicznych zgłoszono u pacjentów z pNET w porównaniu z pacjentami z MRCC i GIST. Jednak większość działań niepożądanych obserwowanych w badaniach klinicznych nie została uznana za powiązane z leczeniem zastosowanym w badaniu.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych: Zgłaszano przypadki dysfunkcji wątroby, które mogą obejmować nieprawidłowe wartości parametrów czynnościowych wątroby, zapalenie wątroby lub niewydolność wątroby.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Zgłaszano przypadki piodermii zgorzelinowej, która zazwyczaj ustępowała po odstawieniu produktu leczniczego.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: Zgłaszano przypadki miopatii i (lub) rhabdomiolizy, niekiedy z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek. Pacjentów z powikłaniami ze strony mięśni należy leczyć zgodnie ze standardowymi zasadami postępowania. Zgłaszano przypadki tworzenia się przetok, czasem związane z martwicą guza nowotworowego lub regresją, w niektórych przypadkach zakończone zgonem. Zgłaszano przypadki martwicy kości szczęki i (lub) żuchwy u pacjentów leczonych produktem SUTENT, przy czym większość z nich odnotowano u osób, u których stwierdzono znane czynniki ryzyka rozwoju ONJ, zwłaszcza takie jak przyjmowanie bisfosfonianów dożylnie i (lub) choroby stomatologiczne w wywiadzie wymagające przeprowadzenia inwazyjnych procedur dentystrycznych.

### 3.4. Ograniczenia

Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) innych niż opisane wytyczne kliniczne ani randomizowanych badań klinicznych dotyczących stosowania sunitinibum w przedmiotowych wskazaniach. W opracowaniu uwzględniono badania obserwacyjne oraz opisy przypadków.

Uwzględnione w opracowaniu badania obserwacyjne oparte są na wynikach uzyskanych w małolicznych populacjach pacjentów ( $\leq 9$  chorych), co jest związane z rzadkim występowaniem mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich. Dodatkowo w badaniach Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 wyniki badań były niespójnie raportowane. Chociaż nie zostało to jasno powiedziane, to grupa pacjentów otrzymująca sunitinibum w badaniu Stacchiotti 2009 stanowi prawdopodobnie podgrupę pacjentów w badaniu Stacchiotti 2011. Badanie Eberst 2014 jest trudne w ocenie, gdyż wyniki dotyczą linii leczenia, a nie pacjentów.

## 4. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W poniższych tabelach przedstawiono aktualny stan finansowania produktów leczniczych objętych zleceniem MZ zawierających substancję czynną sunitinibum<sup>2</sup>. Objęte zleceniem produkty zawierające sunitinibum są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Produkty lecznicze zawierające sunitinibum we wnioskowanych wskazaniu pozarejestacyjnym (załącznik B.8.) są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Wysokość kwot limitu finansowania w grupie limitowej 1079.0, Sunitynib wynosi: 5 607,38 zł oraz 11 214,76 zł, odpowiednio dla dawek: 12,5 i 25 mg.

<sup>2</sup> [Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r.](#) (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48)

**Tabela 16. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitinibum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.214.2016.1.ISU).**

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu (zł)	Cena hurtowa brutto (zł)	Wysokość limitu finansowania (zł)	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji	Poziom odpłatności
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, <b>12,5 mg</b> , 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079377	2014-07-01/2015-11-01/2014-09-01	2 lata	1079.0, Sunitynib	5 340,36	5 607,38	5 607,38	B.3.; B.10.; B.53.; <b>B.8.</b>	bezpłatny
	Sutent, kaps. twarde, <b>25 mg</b> , 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079384	2014-07-01/2015-11-01/2014-09-01	2 lata		10 680,72	11 214,76	11 214,76	B.3.; B.10.; B.53.; <b>B.8.</b>	bezpłatny

**Tabela 17. Zakres wskazań refundowanych objętych zleceniem MZ (wg programu lekowego „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49) – załącznik B.8.).**

L.p.	Nazwa substancji czynnej oraz, jeśli dotyczy, droga podania	Nazwa programu lekowego	Zakres wskazań refundowanych objętych zleceniem
1.	SUNITINIBUM	B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)	Leczenie mięsaków tkanek miękkich sunitynibem: - mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego

#### 4.1. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Poniżej przedstawiono wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców w latach 2014–2016 dla produktów leczniczych zawierającego substancję czynną sunitinibum stosowanych w ramach programu lekowego „B.8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)” u pacjentów powyżej 18 r.ż. Odstąpiono od sumowania liczby pacjentów, ponieważ liczba pacjentów (unikalne numery PESEL) została podana dla każdego kodu EAN osobno, natomiast zalecane dawkowanie wynosi 37,5 mg, a więc na przygotowanie zalecanej dawki składają się oba kody EAN, w związku z tym istnieje uzasadnione przypuszczenie, że zbiory te mogą się w sobie zawierać. Większa, niż wynikająca z oszacowań własnych oraz z opinii ekspertów, populacja pacjentów przedstawiona przez NFZ wynika z tego, że w piśmie do NFZ wystąpiono o dane dla kodów ICD-10: C48 i C49 w ramach programu lekowego B.8., które obejmują także inne typy mięsaków tkanek miękkich niż oceniany (brak kodu ICD-10 dla rozpoznania mięsaka pęcherzykowy tkanek miękkich).

Łączne wydatki NFZ w 2015 r. na produkty lecznicze zawierające sunitinibum stosowane w ramach programu lekowego B.8. wyniosły ok. 1,427 mln zł.

**Tabela 18. Zestawienie liczby pacjentów oraz wartości refundacji substancji czynnej sunitinibum u pacjentów  $\geq 18$  r.ż. leczonych w ramach Programu Lekowego "B.8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)" w podziale na lata oraz kod EAN.**

Produkt	Wartość refundacji w latach:					
	2014		2015		2016*	
	Liczba pacjentów	Suma wydatków NFZ (zł)	Liczba pacjentów	Suma wydatków NFZ (zł)	Liczba pacjentów	Suma wydatków NFZ (zł)
Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, <b>12,5 mg</b> , 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079377	28	327 661,81	29	297 916,34	9	53 182,30
Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, <b>25 mg</b> , 28 kaps. (4 blist. po 7 szt.), 5909990079384	36	1 013 292,38	43	1 129 041,47	20	218 910,60
<b>SUMA</b>		<b>1 340 954,19</b>		<b>1 426 957,81</b>		<b>272 092,90</b>

\*dane z przełomu marzec/kwiecień 2016 r.

## 4.2. Szacowanie kosztów

Poniżej przedstawiono oszacowanie własne Agencji dotyczące kosztów leczenia populacji pacjentów z ASPS leczonych sunitinibum. Ze względu na zapis zawarty w programie lekowym (załącznik do Zlecenia MZ), w którym stwierdzono, że leczenie pacjentów z ASPS sunitinibum trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu z powodu progresji lub nieakceptowanej toksyczności, zdecydowano się na przedstawienie kosztów nieprzerwanego leczenia trwającego 1 rok (365 dni). W obliczeniach uwzględniono zapisaną w programie zalecaną dawkę dobową sunitinibum (37,5 mg/dzień). Ze względu na oszacowaną niewielką populację pacjentów z ASPS (5–9 pacjentów) w oszacowaniu nie uwzględniono możliwych zmian dawkowania, zakładając maksymalną możliwą dawkę dobową.

Populację chorych z ASPS oszacowano na podstawie przesłanek epidemiologicznych przedstawionych w rozdziale 2.2. pt.: „Problem zdrowotny”, w którym opisano, że ASPS występuje u 0,5–1% pacjentów z mięsakami tkanek miękkich. Populację pacjentów z mięsakami tkanek miękkich (rozpoznanie wg kodów ICD-10: C48, C49) obliczono na podstawie danych z Krajowego Rejestru Nowotworów za rok 2013 dla grupy wiekowej 20 lat i powyżej.

Koszt 1 mg substancji czynnej sunitinibum obliczono na podstawie danych zamieszczonych w obwieszczeniu MZ z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 48).

Przy wyżej opisanych założeniach, roczne szacowane koszty leczenia pacjentów z ASPS w wieku 20 lat i powyżej wynosiłyby od ok. 1,097 mln zł w populacji 5 chorych do ok. 1,973 mln zł w populacji 9 chorych. Szczegółowe oszacowanie przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 19. Oszacowanie rocznych kosztów leczenia pacjentów z ASPS w wieku 20 lat i powyżej, leczonych sunitinibum.**

Substancja czynna	Zalecana dawka (mg/dobę)	Ilość dni w roku	Całkowita dawka roczna (mg/rok)	Koszt 1 mg (zł/mg)	Liczba chorych	Koszt leczenia (zł)
Sunitinibum	37,50	365	13 687,50	16,02	5	1 096 368,75
					9	1 973 463,75

## 5. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 30.03.2016, znak PLA.4600.214.2016.1.ISU (data wpływu do AOTMiT 30.03.2016), Minister Zdrowia, na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581), zlecił przygotowanie materiałów analitycznych pozwalających ocenić zasadność dalszego finansowania ze środków publicznych leków:

- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 12,5 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079377
- Sutent, sunitinibum, kaps. twarde, 25 mg, 28 kaps., kod EAN: 5909990079384

we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

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

z uwzględnieniem: skuteczności klinicznej i praktycznej, bezpieczeństwa stosowania, relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania, wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców, istnienia alternatywnej technologii medycznej (w rozumieniu ustawy o świadczeniach) oraz jej efektywności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania.

### Dodatkowe informacje:

Wnioskowana technologia była wcześniej przedmiotem oceny Agencji w następujących wskazaniach:

- sunitinib w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.1; C49.2; C41.4, w ramach zlecenia Zlecenie Ministra Zdrowia z art. 31e ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Stanowisko Rady Przejrzystości nr 36/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r.);
- sunitinib w leczeniu chorych z rozpoznaniem mięsaka pęcherzykowego (ang. alveolar soft part sarcoma; ASPS), u których nie jest możliwe chirurgiczne leczenie radykalne z powodu miejscowego zaawansowania lub uogólnienia, w ramach zlecenia Ministra Zdrowia z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Opinia Rady Przejrzystości nr 309/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.).

### Problem zdrowotny

Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (alveolar soft part sarkoma, ASPS, brak kodu ICD-10 właściwego dla tego wskazania) stanowi niezwykle rzadki odrębny typ histologiczny mięsaka tkanek miękkich (MTM) występujący głównie u młodych dorosłych (mediana: trzecia dekada życia), najczęściej w obrębie kończyny dolnej. Z reguły ASPS przedstawia obraz wolno rosnącego guza o obfitym unaczynieniu.

Szacuje się, że ASPS stanowi 0,5–1% wszystkich MTM. Pomimo stosunkowo powolnego wzrostu guza, u pacjentów z ASPS (do 79% populacji) występują przerzuty, które w większości są odporne na konwencjonalne schematy chemioterapii. Rozwój odpornych na leczenie przerzutów przyczynia się do zwiększonej śmiertelności wśród pacjentów.

W Polsce mięsaki tkanek miękkich stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych u osób dorosłych (1,5–2 zachorowania na 100 000; poniżej 1 000 przypadków rocznie).

ASPS jest uważany za typ MTM odporny na chemioterapię; we wszystkich opublikowanych grupach chorych obiektywne odpowiedzi na to leczenie są rzadkie.

Rokowanie w tej jednostce chorobowej jest raczej złe (10-letnie przeżycia 38–51%) pomimo względnie powolnego wzrostu nowotworu, gdyż przerzuty (głównie do płuc, w drugiej kolejności do mózgu i kośćca) występują wcześnie w przebiegu tej jednostki chorobowej. Lepiej rokują chorzy w wieku dziecięcym.

## Oceniana technologia medyczna

Tabela 20. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitinibum objęte zleceniem MZ (PLA.4600.214.2016.1.ISU).

Nazwa substancji	Nazwa leku	Postać	Dawka	Jednostka dawki	Zawartość opakowania	Kod EAN
Sunitinibum	Sutent	kapsułki twarde	12,5	mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079377
			25	mg	1 op. á 28 kaps.	5909990079384

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2016 r. w załączniku B znajdują się 3 produkty lecznicze zawierające substancję czynną sunitinibum, które są refundowane w ramach 4 programów lekowych (B.3., B.10., B.53., B.8.).

Obydwa produkty lecznicze objęte zleceniem MZ zawierające substancję czynną sunitinibum we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49): mięsak pęcherzykowy (alveolar soft part sarcoma) w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, stosowane są aktualnie w ramach programu B.8. – Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49).

### Technologie alternatywne

Do refundowanych alternatywnych technologii medycznych stosowanych w leczeniu ASPS u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej, nie wyszczególniając, czy chodzi o postać w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego należy pazopanibum (program lekowy B.8.).

Ponadto eksperci kliniczni wskazują na możliwość stosowania leczenia wspomagającego (BSC, best supportive care), a także substancji czynnej cediranibum (cedyranib), jednakże substancja ta nie posiada pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

### Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono wysokiej jakości opracowań wtórnych (metaanaliz, przeglądów systematycznych) dotyczących stosowania sunitinibum we wskazaniu: leczenie mięsaka pęcherzykowego tkanek miękkich w stadium miejscowego zaawansowania lub uogólnienia przy braku możliwości radykalnego leczenia chirurgicznego u pacjentów w wieku 18 lat i powyżej. Nie odnaleziono również badań RCT.

Do analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 7 publikacji odnalezionych w wyniku wyszukiwania systematycznego:

- 1 badanie obserwacyjne na podstawie rejestru utworzonego do oceny skuteczności terapii celowanych we wskazaniach pozarejestrycyjnych, w tym sunitinibum w leczeniu ASPS (Eberst 2014);
- 1 badanie obserwacyjne prowadzone w licznej populacji pacjentów z ASPS; sunitinibum stosowano u niewielu (Orbach 2013),
- 2 badania obserwacyjne przeprowadzone w małolicznej grupie pacjentów z postępującym, przerzutowym ASPS (Stacchiotti 2011, Stacchiotti 2009),
- 3 opisy przypadków (Orphanos 2013, Ghose 2012, Mir 2012).

Przedstawienie wyników dla skuteczności sunitinibum u pacjentów z ASPS na podstawie badań obserwacyjnych jest utrudnione ze względu na to, że badanie Eberst 2014 jest trudne w ocenie, gdyż wyniki dotyczą linii leczenia, a nie pacjentów, a badanie Orbach 2013 obejmuje populację dzieci i młodych dorosłych do 21 r.ż., u których zdiagnozowano ASPS, a sunitinibum stosowano łącznie u 5 pacjentów, jednak nie podano, ich wieku. Z kolei badania Stacchiotti 2011 i Stacchiotti 2009 niespójnie raportują wyniki, co przekłada się na ich niekonkluzywność. Ponadto, chociaż nie zostało to jasno powiedziane, to grupa pacjentów otrzymująca sunitinibum w badaniu Stacchiotti 2009 stanowi prawdopodobnie podgrupę pacjentów w badaniu Stacchiotti 2011.

Na podstawie włączonych do analizy opisów przypadków można stwierdzić, że u części pacjentów z zaawansowanym ASPS odnotowano skuteczność leczenia sunitinibum (Ghose 2012), przy czym należy podkreślić, że sunitinibum podawano w dawce 50 mg/dzień. W pozostałych przypadkach po leczeniu sunitinibum uzyskano progresję choroby (Orphanos 2013) lub zrezygnowano z prowadzenia terapii ze względu na brak tolerancji leku i występowanie zdarzeń niepożądanych (Mir 2012).

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych o charakterze niehematologicznym należały: zmęczenie, niedoczynność tarczycy, nadciśnienie, uszkodzenie wątroby oraz mdłości i wymioty. Natomiast do najczęściej występujących hematologicznych zdarzeń niepożądanych należały: neutropenia, przewlekła niedokrwistość i małopłytkowość.

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa (na podstawie CHPL)

Najbardziej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem sunitinibum to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych o dowolnym stopniu nasilenia (występujących u pacjentów w badaniach rejestracyjnych RCC, GIST i pNET) należały: 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 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 zaburzenia hematologiczne (np. neutropenia, małopłytkowość i niedokrwistość).

#### **Podsumowanie rekomendacji klinicznych**

Łącznie odnaleziono 8 opracowań rekomendacji klinicznych opartych na przeglądzie systematycznym literatury dotyczącym leczenia mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich u pacjentów dorosłych (NCI 2016, ESMO/ESN WG 2014, ESMO/ESN WG 2012, CCA/ASSG 2013, PTOK 2013, NCCN 2010, BSG 2010, NICE 2006).

Jedynie wytyczne NCCN 2010 wyraźnie rekomendują stosowanie sunitinibum w leczeniu ASPS (siła rekomendacji: 2B). Natomiast wytyczne ESMO/ESN WG (2014, 2012), CCA/ASSG 2013 oraz PTOK 2013 odnotowują informację na temat skuteczności leczenia sunitinibum u części pacjentów z mięsakiem pęcherzykowatym tkanek miękkich, jednakże informacje te nie posiadają określonej siły rekomendacji. Ponadto wytyczne ESMO/ESN WG (2014, 2012) oraz CCA/ASSG 2013 podają, że w leczeniu ASPS oprócz sunitinibum może być stosowany również cediranibum – substancja czynna nie mająca pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce.

#### **Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce**

Objęte zleceniem produkty zawierające sunitinibum są obecnie finansowane w ramach programu lekowego B.8. „Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10 C48, C49)”. Produkty lecznicze zawierające sunitinibum we wnioskowanych wskazaniu pozarejestracyjnym (załącznik B.8.) są dostępne bezpłatnie dla pacjenta. Wysokość kwot limitu finansowania w grupie limitowej 1079.0, Sunitynib wynosi: 5 607,38 zł oraz 11 214,76 zł, odpowiednio dla dawek: 12,5 i 25 mg.

W piśmie do NFZ wystąpiono o dane dla kodów ICD-10: C48 i C49 w ramach programu lekowego B.8., które obejmują także inne typy mięsaków tkanek miękkich niż oceniany (brak kodu ICD-10 dla rozpoznania mięsaka pęcherzykowaty tkanek miękkich). Łączne wydatki NFZ w 2015 r. na produkty lecznicze zawierające sunitinibum stosowane w ramach programu lekowego B.8. wynosiły ok. 1,427 mln zł.

## 6. Źródła

- BSG 2010** Grimer R, Judson I, Peake D, Seddon B, 2010. Guidelines for the Management of Soft Tissue Sarcomas. Sarcoma, Volume 2010, Article ID 506182, 15 pages
- CCA/ASSG 2015** Cancer Council Australia Sarcoma Guidelines Working Party. Clinical practice guidelines for the management of adult onset sarcoma. Sydney: Cancer Council Australia. [Version URL: <http://www.ki.cancer.org.au/australiawiki/index.php?oldid=106741>, cited 2016 May 14]. Available from: <http://www.ki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Sarcoma>.
- ChPL SUTENT** Charakterystyka Produktu Leczniczego SUTENT: 12,5 mg i 25 mg
- Eberst 2014** Eberst, L. 2014. The off-label use of targeted therapies in sarcomas: The OUTC'S program. BMC Cancer 14:870
- ESMO/ESNWG 2012** The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2012. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii92–vii99, 2012
- ESMO/ESNWG 2014** The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, 2014. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii102–iii112, 2014
- KRN 2016** Krajowy Rejestr Nowotworów, 2016. (<http://onkologia.org.pl/raporty/>; dostęp: 1-06-2016)
- NCCN 2010** Demetri G. D., 2010. Soft tissue sarcoma. JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network 8:630-674.
- NCI 2016** National Cancer Institute, 2016. Adult Soft Tissue Sarcoma Treatment – Health Professional Version (PDQ®). [<http://www.cancer.gov/types/soft-tissue-sarcoma/hp/adult-soft-tissue-tr>, dostęp: 7-04-2016]
- NICE 2006** National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006. Guidance on Cancer Services: Improving Outcomes for People with Sarcoma. The Manual. March 2006. Developed by the National Collaborating Centre for Cancer. [<https://www.nice.org.uk/guidance/csg9/resources/improving-outcomes-for-people-with-sarcoma-update-773381485>, dostęp: 18-05-2016]
- Orbach 2013** Orbach, D. 2013. Paediatric and adolescent alveolar soft part sarcoma: A joint series from European cooperative groups. Pediatric Blood and Cancer 60:1826-1832.
- PTOK 2013** Rutkowski P, Krzemieniecki K, 2013. Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych (aktualizacja 2014 r.). W: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. (<http://onkologia.zalecenia.med.pl/>; dostęp: 4-04-2016)
- Tuziak 2009** Tuziak T., Dębiec-Rychter M., Rutkowski P., 2009. „Mięsak pęcherzykowy tkanek miękkich (Alveolar soft part sarcoma)” w: „Mięsaki tkanek miękkich u dorosłych”. Monografia pod red. P. Rutkowskiego, Z.I. Nowieckiego. Medical Tribune Polska
- Stacchiotti 2009** Stacchiotti, S. 2009. Response to sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma. Clinical Cancer Research 15:1096-1104
- Stacchiotti 2011** Stacchiotti, S. 2011. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: Evidence of a direct antitumor effect. Annals of Oncology 22:1682-1690.
- Torres 2010** Torres KE, Pollock RE, 2010. Alveolar Soft Part Sarcoma (ASPS). ESUN 2010, The Liddy Shriver Sarcoma Initiative, ([http://sarcomahelp.org/learning\\_center/asps.html](http://sarcomahelp.org/learning_center/asps.html); dostęp: 7-04-2016)



## 7. Załączniki

### 7.1. Strategie wyszukiwania Agencji

MEDLINE 06.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#22	Search (((("Sarcoma, Alveolar Soft Part"[Mesh]) OR (((Alveolar) OR Alveola*)) AND ((Sarcoma) OR Sarcom*)))) AND (((("sunitinib" [Supplementary Concept]) OR sunitinib) OR sunitinib*) OR ((sunitinib) AND malate)) OR sutent) OR (((SU11248) OR ((SU) AND 11248)) OR SU011248) OR ((SU) AND 011248))	13
#21	Search (((("sunitinib" [Supplementary Concept]) OR sunitinib) OR sunitinib*) OR ((sunitinib) AND malate)) OR sutent) OR (((SU11248) OR ((SU) AND 11248)) OR SU011248) OR ((SU) AND 011248))	4271
#20	Search (((SU11248) OR ((SU) AND 11248)) OR SU011248) OR ((SU) AND 011248)	4253
#19	Search (SU) AND 011248	2
#18	Search SU011248	4217
#17	Search (SU) AND 11248	20
#16	Search SU11248	4243
#15	Search (((("sunitin b" [Supplementary Concept]) OR sunitinib) OR sunitinib*) OR ((sunitin b) AND malate)) OR sutent	4233
#14	Search sutent	4232
#13	Search (sunitinib) AND malate	273
#12	Search malate	18449
#11	Search sunitinib*	4215
#10	Search sunitinib	4214
#9	Search "sunitinib" [Supplementary Concept]	2440
#8	Search ("Sarcoma, Alveolar Soft Part"[Mesh]) OR (((Alveolar) OR Alveola*)) AND ((Sarcoma) OR Sarcom*)	2608
#7	Search (((Alveolar) OR Alveola*)) AND ((Sarcoma) OR Sarcom*)	2608
#6	Search (Sarcoma) OR Sarcom*	170445
#5	Search Sarcom*	117923
#4	Search Sarcoma	154667
#3	Search (Alveolar) OR Alveola*	97252
#2	Search Alveola*	97252
#1	Search Alveolar	96005

EMBASE 06.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	exp alveolar soft part sarcoma/	764
#2	sarcoma, alveolar soft part.af.	19
#3	alveolar.af.	80877
#4	"alveola*" .af.	82067
#5	3 or 4	82067

ID	Kwerenda	Trafienia
#6	sarcoma.af.	86637
#7	"sarcom*".af.	104536
#8	6 or 7	104536
<b>#9</b>	<b>5 and 8</b>	<b>1903</b>
#10	exp sunitinib/	16060
#11	sunitinib.af.	16463
#12	malate.af.	10552
#13	11 and 12	421
#14	sutent.af.	2318
#15	10 or 11 or 13 or 14	16476
#16	su11248.af.	213
#17	"su 11248".af.	1283
#18	su011248.af.	24
#19	"su 011248".af.	153
#20	"su 010398".af.	2
#21	16 or 17 or 18 or 19 or 20	1556
#22	"sunitinib*".af.	16469
<b>#23</b>	<b>15 or 21 or 22</b>	<b>16495</b>
<b>#24</b>	<b>9 and 23</b>	<b>78</b>

Cochrane 06.04.2016

ID	Kwerenda	Trafienia
#1	MeSH descriptor: [Sarcoma, Alveolar Soft Part] explode all trees	0
#2	Sarcoma, Alveolar Soft Part (Word variations have been searched)	7
#3	"alveolar" (Word variations have been searched)	4228
#4	Alveola* (Word variations have been searched)	4251
#5	#3 or #4	4251
#6	Sarcoma (Word variations have been searched)	1435
#7	Sarcom* (Word variations have been searched)	1526
#8	#6 or #7	1526
#9	#5 and #8	20
<b>#10</b>	<b>#1 or #2 or #9</b>	<b>20</b>
#11	sunitinib (Word variations have been searched)	422
#12	sunitinib* (Word variations have been searched)	422
#13	"malate" (Word variations have been searched)	107
#14	#11 and #13	17
#15	sutent (Word variations have been searched)	15
#16	#11 or #12 or #14 or #15	422

ID	Kwerenda	Trafienia
#17	su11248 (Word variations have been searched)	12
#18	"su 11248" (Word variations have been searched)	1
#19	su011248 (Word variations have been searched)	1
#20	#17 or #18 or #19	13
#21	#16 or #20	426
#22	#10 and #20	0

## 7.2. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Tabela 21. Wykaz publikacji wykluczonych oraz przyczyn wykluczenia

Publikacja	Przyczyny wykluczenia
Abraham, J. A. 2010. Management of adult soft-tissue sarcoma of the extremities and trunk. Expert Review of Anticancer Therapy 10:233-248.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Aragon-Ching, J. B. 2012. Treatment of adult soft tissue sarcoma: Old concepts, new insights, and potential for drug discovery. Cancer Investigation 30:300-308.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Casali, P. G. 2012. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. Annals of Oncology 23:x167-x169.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Constantinidou, A. 2013. The evolution of systemic therapy in sarcoma. Expert Review of Anticancer Therapy 13:211-223.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Forscher, C. 2014. Targeted therapy for sarcomas. Biologics: Targets and Therapy 8:17.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Gronchi, A. 2013. Adjuvant therapy for high-risk soft tissue sarcoma in the adult. Current Treatment Options in Oncology 14:415-424.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Judson, I. 2010. Targeted therapies in soft tissue sarcomas. Annals of Oncology 21:vii277-vii280	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Linch, M. 2014. Systemic treatment of soft-tissue sarcoma - Gold standard and novel therapies. Nature Reviews Clinical Oncology 11:187-202.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Moore, M. 2010. New drugs in the management of sarcoma. Cancer Forum 34:157-163.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Noujaim, J. 2016. Histology-Driven Therapy: The Importance of Diagnostic Accuracy in Guiding Systemic Therapy of Soft Tissue Tumors. International Journal of Surgical Pathology 24:5-15.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Pierotti, M. A. 2010. Targeted Therapies: The Rare Cancer Paradigm. Molecular Oncology 4:19-37.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Radaelli, S. 2014. Emerging therapies for adult soft tissue sarcoma. Expert Review of Anticancer Therapy 14:689-704.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Sethi, T. K. 2016. Histology-Specific Uses of Tyrosine Kinase Inhibitors in Non-gastrointestinal Stromal Tumor Sarcomas. Current Treatment Options in Oncology 17:1-10.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Shor, A. C. 2008. Therapeutic potential of directed tyrosine kinase inhibitor therapy in sarcomas. Cancer Control 15:47-54.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Silk, A. W. 2012. Histology-specific therapy for advanced soft tissue sarcoma and benign connective tissue tumors. Current Treatment Options in Oncology 13:285-298.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Somaiah, N. 2012. New drugs and combinations for the treatment of soft-tissue sarcoma: A review. Cancer Management and Research 4:397-411.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
Stacchiotti, S. 2013. Targeted Therapies in Rare Sarcomas. IMT, ASPS, SFT, PEComa, and CCS. Hematology/Oncology Clinics of North America 27:1049-1061.	Niewłaściwy rodzaj publikacji: niesystematyczny autorski przegląd doniesień.
von Mehren M., 2014. Soft tissue sarcoma, version 2.2014. J Natl Compr Canc Netw. 2014 Apr;12(4):473-83.	Wytuczne stanowią aktualizację wcześniejszych wytycznych NCCN dotyczących radioterapii w leczeniu pacjentów z mięsakami tkanek miękkich zlokalizowanymi zaotrzewnowo lub w jamie brzusznej.

### 7.3. Wykaz rekordów odnalezionych w bazie Clinical Trials (ClinicalTrials.gov)

Tabela 22. Sunitinibum w leczeniu mięsaków pęcherzykowatych tkanek miękkich (ASPS) (ClinicalTrials.gov, dostęp: 19-05-2016)

L.p.	Status	Badanie	
1.	Recruiting	NCT Number	NCT01391962
		Title	<a href="#">Sunitinib or Cediranib for Alveolar Soft Part Sarcoma</a>
		Study Results	No Results Available
		Conditions	<b>Sarcoma, Alveolar Soft Part</b>
		Interventions	Drug: <b>Cediranib</b> ; Drug: <b>Sunitinib</b>
		Sponsor/Collaborators	National Cancer Institute (NCI); National Institutes of Health Clinical Center (CC)
		Gender	Both
		Age Groups	Child, Adult, Senior
		Phases	Phase 2
		Enrollment	70
		Funded Bys	NIH
		Study Types	Interventional
		Study Designs	Allocation: Randomized Endpoint Classification: Efficacy Study Intervention Model: Crossover Assignment Primary Purpose: Treatment Masking: Open Label
		Other IDs	110200; 11-C-0200
		First Received	July 9, 2011
		Start Date	June 2011
		Completion Date	April 2017
		Last Updated	May 11, 2016
		Last Verified	March 2016
		Results First Received	No Study Results Posted
Acronym	null		
Primary Completion Date	April 2017		
Outcome Measures	Determine the objective response rate (ORR) of single-agent cediranib and single-agent sunitin b malate in patients with advanced ASPS. Determine the ORR of cediranib in patients who progress on thesunitinib arm, and determine the ORR of sunitinib in patients whoprogess on the cediranib arm. Determine the progression-free survival (PFS) at 24 weeks for single-agent cediranib and single-agent sunitinib malate in patients with advanced ASPS. Perform pharmacokinetic analysis for cediranib.		