



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Leczenie nowotworów podścieliska
przewodu pokarmowego (GIST)
przy wykorzystaniu produktu leczniczego
sunitynib (Sutent®)
w ramach terapeutycznego programu
zdrowotnego NFZ**
(Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej)

Raport Nr: AOTM-OT-323

Warszawa, wrzesień 2010

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej wzięli udział:

[REDACTED]

Osoby uczestniczące w pracach nad analizą weryfikacyjną nie zadeklarowały żadnych konfliktów interesów.

Zwrócono się o zajęcie stanowiska w przedmiotowej kwestii do następujących ekspertów:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

W analizie weryfikacyjnej wykorzystano stanowisko uzyskane od:

[REDACTED]

Zastosowane skróty

GIST - Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (*ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST*)

PLB – placebo

RECIST – Kryteria oceny odpowiedzi nowotworów (*ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	5
2. Problem decyzyjny	6
2.1. Problem zdrowotny	6
2.1.1. Opis Choroby	6
2.1.2. Epidemiologia	6
2.2. Interwencja wnioskowana	6
2.2.1. Zagadnienia rejestracyjne	7
2.2.2. Wskazania zarejestrowane	7
2.2.3. Wskazania, których dotyczy wnioski	7
2.2.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	7
2.2.5. Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.2.6. Opis programu terapeutycznego	7
2.3. Komparatory	8
2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach	8
2.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję	9
2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	9
2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce	9
2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce	9
2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	9
3. Rekomendacje technologii wnioskowanej	10
3.1. Rekomendacje kliniczne	10
3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	10
4. Finansowanie ze środków publicznych	13
4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
5. Wnioski z dowodów naukowych	14
5.1. Efektywność kliniczna	14
5.1.1. Kompletność dowodów naukowych	14
5.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM	15
5.1.3. Wyniki	15
5.1.3.1. Efektywność kliniczna	15
5.1.3.1.1. Informacje z wniosku	15
5.1.3.1.2. Badania z niższego poziomu hierarchii dowodów naukowych	16
5.1.3.2. Bezpieczeństwo	17
5.1.3.2.1. Informacje z wniosku	17
5.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł	18
5.2. Analiza ekonomiczna	19
5.2.1. Kompletność dowodów naukowych	19

5.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej.....	19	
5.2.2.1. Scenariusz podstawowy.....	20	
5.2.2.2. Analizy wrażliwości	21	
5.2.2.3. Informacje z innych źródeł	21	
5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej.....	23	
5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej.....	23	
5.3.2. Wyniki	24	
5.3.2.1. Informacje z raportu	24	
5.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	26	
6. Podsumowanie.....	26	Usunięto: 27
6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę	26	Usunięto: 27
6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	26	Usunięto: 27
6.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej	26	Usunięto: 28
7. Załączniki	26	Usunięto: 30

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpływu wniosku do AOTM (RR-MM-DD): 2009-11-04 [REDACTED]
2010-02-01 [REDACTED]

Źródło: Załącznik AW-1; AW-2

Typ wniosku:

Usunięcie przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust.5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Wnioskowana technologia medyczna:

Sunitynib (Sutent®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunitynib (Sutent®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Wnioskodawca (pierwotny):

Pfizer Polska Sp. z o.o.
Ul. Rzymowskiego 28
02-697 Warszawa

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
United Kingdom

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

W opinii eksperta i producenta - brak technologii lekowych o udowodnionej skuteczności w danym wskazaniu

Źródło: Załącznik AW-1; AW-5

2. Problem decyzyjny

W pierwotnym wniosku Ministerstwo Zdrowia zwróciło się pismem z dnia 04.11.2009, znak [REDAKTOWANE] z prośbą o przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej - *leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunitynib (Sutent®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ* - w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania, lub warunków jego realizacji na podstawie art. 31a-c.

Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 01.02.2010 znak [REDAKTOWANE] zmieniło zlecenie i zwracając się z prośbą o przygotowanie rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31e ust 1, art. 31f ust.5 oraz art. 31 h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Źródło: Załącznik AW-1; AW-2;

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Opis Choroby

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST) jest to grupa nowotworów wywodzących się przypuszczalnie z komórek śródmiąższowych Cajala. Guzy te występują pierwotnie w przewodzie pokarmowym (żołądek, jelito cienkie); ale spotykane są też w przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy mniejszej. Wspólną cechą komórek guzów GIST jest ekspresja cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej (KIT) i stanowiących białkowy produkt protoonkogenu c-kit.

Makroskopowo guzy te mają wygląd twardych, białych, kulistych lub owalnych struktur połączonych ze ścianą narządów, w obrębie których się rozwijają. Mogą osiągać wielkość nawet do 10 cm.

GIST w 20-30% posiada cechy nowotworu złośliwego (szczególnie, gdy wielkość guza przekroczy 5 cm średnicy, stwierdzi się martwicę guza, polimorfizm jąder komórkowych, naciekanie blaszki właściwej błony śluzowej lub naczyń krwionośnych).

Źródło: A. Szczeklik i wsp. *Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006. s. 789-790*

2.1.2. Epidemiologia

Szacuje się, że nowotwory GIST stanowią około 1% wszystkich nowotworów przewodu pokarmowego. Uważa się, że częstość zachorowań na GIST (postacie potencjalnie łagodne i agresywne łącznie) wynosi 1,4–1,6/100 tys./rok.

[REDAKTOWANE]
Źródło: AW-3

2.2. Interwencja wnioskowana

Kod ATC: L01XE04

Sunitynib należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkowo-tyrozynowej. Substancją czynną jest jabłczan sunitynibu, który hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (RTK) biorące udział we wzroście nowotworów, w patologicznej angiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej

Kryteria włączenia do leczenia sunitynibem:

Leczenie sunitynibem:

- rozpoznanie mięsaka pościeliska przewodu pokarmowego (GIST) potwierdzone histologicznie;
- ekspresja CD117 potwierdzona immunohistochemicznie;
- brak możliwości leczenia resekcji zmian lub obecność przerzutów udokumentowane na podstawie oceny stanu klinicznego i wyników obrazowych badań;
- obecność zmian możliwych do zmierzenia w badaniu komputerowej tomografii;
- udokumentowana progresja w czasie leczenia imatynibem (oporność) lub nietolerancja imatinibu (3-4 stopień toksyczności),
- stan sprawności według klasyfikacji WHO 0-3;
- wiek: powyżej 18 roku życia;
- wyniki badania morfologii krwi z rozmazem: liczba płytek krwi $\geq 75,000/\text{mm}^3$, liczba bezwzględna neutrofilii $\geq 1000/\text{mm}^3$, stężenie hemoglobiny $\geq 8.0 \text{ g/dl}$;
- prawidłowe wartości wskaźników czynności wątroby i nerek (nieprzekraczające 2,5 raza górnej granicy normy lub 5 razy dla prób wątrobowych w przypadku przerzutów do wątroby).

Schemat podawania leku

Zalecana dawka początkowa preparatu sunitynib wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.

Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25 mg

Kryteria wyłączenia/zakończenia leczenia sunitynibem:

- wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib,
- udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku,
- brak skuteczności (pod postacią progresji choroby) po 3 miesiącach stosowania leku,
- nieakceptowalna, nawracająca (pomimo modyfikacji dawkowania) toksyczność wg skali WHO ≥ 3 (zwłaszcza 3-krotny wzrost stężenia bilirubiny, 5-krotny wzrost aktywności aminotransferaz wątrobowych, neutropenia lub małopłytkowość; wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia)
- stan sprawności 4 wg WHO.

Uwaga: program nie określa w jaki sposób i na podstawie jakich kryteriów stwierdzana jest progresja choroby

Źródło: AW-6

2.3. Komparatory

Zgodnie z opisem wnioskodawcy oraz opiniami eksperta nie istniała do tej pory interwencja farmakologiczna o udowodnionej skuteczności.

2.3.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

████████████████████
 Nie istnieją obecnie zarejestrowane technologie medyczne stosowane w przypadku progresji lub nietolerancji podczas leczenia imatynibem chorych z zaawansowanym GIST.

Źródło: AW-5

2.3.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

[REDAKTOWANE]

Nie istnieje taka metoda.

Źródło: AW-5

2.3.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

[REDAKTOWANE]

Brak innej technologii standardowego leczenia GIST w stadium nietolerancji lub oporności na imatynib.

Źródło: AW-5

2.3.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

[REDAKTOWANE]

Nie istnieje inna opcja niż wnioskowana technologia.

Źródło: AW-5

2.3.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

[REDAKTOWANE]

Zgodnie z polskimi i Europejskimi wytycznymi postępowania u chorych na nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – leczenie sunitynibem jest zalecanym postępowaniem w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowany GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem.

Źródło: AW-5

2.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Zastosowanie sunitynibu w GIST było już przedmiotem oceny Rady Konsultacyjnej w dniu 20 grudnia 2007. Rada rekomendowała niefinansowanie sunitynibu w GIST. W uzasadnieniu podano, iż sunitynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów u których w trakcie terapii imatynibem stwierdzono progresję choroby, ale jednocześnie cena leczenia zdecydowanie przekracza próg opłacalności leczenia założony na podstawie wytycznych WHO na trzykrotność PKB per capita.

Źródło: AW-7

3. Rekomendacje technologii wnioskowanej

3.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono następujące rekomendacje kliniczne:

Polska Unia Onkologii (PUO), 2009

Jeżeli to możliwe zalecane jest leczenie operacyjne (resekcja). W przypadku raka nieoperacyjnego lub nawrotu choroby po resekcji zalecenie jest leczenie imatynibem 400 mg/d, w przypadku progresji dawkę zwiększa się do 800 mg/d. W przypadku dalszej progresji należy stosować sunitynib w dawce 50 mg/d. Jeżeli dalej postępuje progresja zalecane jest leczenie indywidualne.

Źródło: AW-8

European Society of Medical Oncology (ESMO), 2010

W przypadku nieoperacyjnego, zaawansowanego raka zalecane jest leczenie imatynibem. W przypadku progresji możliwe jest zwiększenie dawki. Jeżeli mimo to dojdzie do progresji podczas leczenia imatynibem lub też imatynib nie jest tolerowany możliwe jest zastosowanie sunitynibu.

Źródło: AW-9

USA – National Comprehensive Cancer Network (NCCN) – 2010

W przypadku zaawansowanego, nieresekcyjnego i/lub przerzutowego GIST w pierwszej kolejności zalecane jest podawanie imatynibu i kontynuowanie terapii do czasu progresji. W przypadku progresji zalecane jest zwiększenie dawki imatynibu lub przejście na sunitynib. Możliwe jest również rozważenie radioabłacji lub leczenia paliatywnego.

Źródło: AW-10

Kanada – Ontario – Cancer Care Ontario (CCO), 2009

Stosowanie sunitynibu jest zalecane u pacjentów z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego, u których doszło do wczesnej progresji (podczas 6 miesięcy) przy leczeniu imatynibem lub u których doszło do progresji po stosowaniu podwyższonych dawek imatynibu, lub u których wystąpiła nietolerancja na imatynib. Leczenie sunitynibem powinno być kontynuowane do progresji lub wystąpienia nietolerancji.

Źródło: AW-11

Prescrire International, 2007

W leczeniu drugiej linii pacjentów z nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego u których doszło do progresji podczas leczenia imatynibem wyniki badania kontrolowanego placebo, wskazują że sunitynib przedłuża czas przeżycia.

Źródło: AW-29

3.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące strony internetowe: PubMed, Cochrane Library, CRD, NICE, SMC, TRIP Database, HAS, CADTH, PBAC, PHARMAC.

Odnaleziono jedną negatywną rekomendację (Nowa Zelandia) oraz pięć pozytywnych (Wielka Brytania, Kanada, Szkocja, Francja i Australia) odnoszące się do finansowania terapii sunitynibem ze środków publicznych.

Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), 2009

Sunitynib jest **rekomendowany** w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym i/lub przerzutowym nowotworem podścieliska przewodu pokarmowego – GIST, u pacjentów którzy mieli przeciwwskazania do stosowania imatynibu lub też imatynib był u nich nieskuteczny. Warunkiem wydania takiej rekomendacji jest pokrycie przez producenta kosztów pierwszego cyklu leczenia.

Źródło: AW-12

Kanada, Canadian Expert Drug Advisory Committee (CEDAC), 2007

CEDAC **rekomenduje** finansowanie ze środków publicznych terapii sunitynibem. Leczenie obejmuje pacjentów z histologicznie potwierdzonym zaawansowanym lub przerzutowym nowotworem mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego, u których nastąpiło niepowodzenie leczenia imatynibem lub jego nietolerancja. Odpowiedź na leczenie sunitynibem powinna być monitorowana co 6 miesięcy i terapia powinna być przerwana w przypadku progresji choroby. Nie można stosować terapii sunitynibem łącznie z imatynibem.

Źródło: AW-13

Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED), 2007

CED rekomenduje finansowanie leczenia sunitynibem w ramach *Exceptional Access Program* (EAP) w terapii pacjentów z nieoperacyjnym/przerzutowym nowotworem mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego u których:

- nastąpiła wczesna progresja po imatynibie (w ciągu 6 miesięcy)
- nastąpiła progresja po leczeniu optymalną dawką imatynibu (800 mg na dzień)
- występuje nietolerancja na imatynib

Źródło: AW-14

Szkocja - Scottish Medicines Consortium (SMC), 2006, 2009

W pierwszym stanowisku z 2006 roku SMC **nie rekomendowało** finansowania ze środków publicznych terapii sunitynibem u pacjentów z histologicznie potwierdzonym nieoperacyjnym lub nawracającym/przerzutowym nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem lub w przypadku jego nietolerancji.

W uzasadnieniu zauważono zwrócono uwagę, że leczenie przynosi korzyść w porównaniu do placebo, spowalniając progresję o około 5 miesięcy, ale brak danych ekonomicznych.

W 2009 roku SMC **rekomendowało** finansowanie ze środków publicznych terapię sunitynibem w analogicznym wskazaniu po przedstawieniu przez producenta specjalnego programu terapeutycznego, który wpływał na polepszenie efektywności kosztowej terapii.

Źródło: AW-15; AW-16

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, (PBAC) 2007, 2008, 2009

W 2007 roku PBAC zdecydował się **wstrzymać** wydanie decyzji z powodu wątpliwości merytorycznych dotyczących analizy ekonomicznej.

W 2008 roku PBAC **nie rekomendował** finansowania terapii sunitynibem w GIST ze względu na wysoki i obciążony bardzo dużym błędem oszacowania inkrementalny współczynnik efektywności kosztów.

W 2009 roku PBAC **rekomendował** finansowanie (z koniecznością każdorazowego występowania o zgodę na leczenie) sunitynibem w monoterapii dla pacjentów z wydolnością w skali WHO na poziomie 0-2, cierpiącym na nowotwór podścieliska – GIST z przeciwwskazaniem lub po niepowodzeniu w leczeniu imatynibem.

Źródło: AW-17 ; AW-18 ; AW-19

Francja - La Haute Autorité de santé (HAS), 2006

Komisja przejrzystości HAS **rekomenduje** finansowanie sunitynibu ze środków publicznych u pacjentów cierpiących na nieresekcyjne i/lub przerzutowe nowotwory podścieliska – GIST, w przypadku kiedy występowała oporność na leczenie imatynibem lub też stosowane leczenie nie dawało efektów.

W rekomendacji zwrócono uwagę, że: jest to terapia potencjalnie lecznicza, stosunek efektywności klinicznej do działań niepożądanych jest wysoki, jest to lek używany w drugim rzucie terapii, nie ma aktualnie alternatywnego leczenia poza leczeniem objawowym.

Źródło: AW-20

Nowa Zelandia, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC)*, 2007

Sunitynib **nie jest rekomendowany** do finansowania w Nowej Zelandii ze względu na wysoki koszt i ograniczone dane odnoszące się do długookresowej skuteczności klinicznej terapii.

Źródło: AW-21

4. Finansowanie ze środków publicznych

4.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualnie sunitynib we wskazaniu "nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego – GIST" jest finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ.

Źródło: AW-6

NFZ przekazał dane dotyczące kosztów wykonania programu leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) za lata 2007-2009. Sunitynib znajduje się w programie od 2009r. Z informacji NFZ wynika, że objętych leczeniem sunitynibem było [REDAKTED] osób, natomiast wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych dla sunitynibu w 2009 r wynosiła [REDAKTED] PLN. W tym samym czasie [REDAKTED] pacjentów leczonych było imatynibem a wartość rozliczeniowa substancji czynnej wynosiła [REDAKTED] PLN.

Źródło: AW-22

5. Wnioski z dowodów naukowych

5.1. Efektywność kliniczna

Do wniosku dołączono analizę efektywności klinicznej wykonaną w 2006 r. na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o. [REDACTED]

Tabela 1. Metodyka analizy klinicznej producenta.

Cel opracowania	Czas objęty wyszukiwaniem (od – do)	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Łączna liczba pacjentów w badaniach	Charakterystyka włączonych badań
Ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa zastosowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu opornego na imatinib nieoperacyjnego i/lub przerzutowego mięsaka GIST.	Data ostatniej aktualizacji przeszukiwania baz danych: 10.12.2006	Badania kliniczne z grupą kontrolną z lub bez randomizacji	312	1 badanie RCT, II A (dodatkowo opisano 3 badania bez grupy kontrolnej i 1 opis przypadków)

Źródło: AW-23

5.1.1. Kompletność dowodów naukowych

W wyniku zaktualizowanego przeszukiwania ukierunkowanego na randomizowane badania kliniczne przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono nowych badań RCT ponad te opisane w analizie wnioskodawcy.

Odnaleziono natomiast doniesienie konferencyjne w którym analizowano przeżycie całkowite pacjentów z badania Demetri2006 z zastosowaniem nowej metody, która pozwala na uwzględnienie procesu cross-over w analizach statystycznych.

Tabela 2. Charakterystyka badania włączonych do analizy wnioskodawcy

Badanie	Typ badania/ podtyp badania*	Liczba pacjentów	Populacja	Ocena w skali Jadad	Sponsor
Demetri 2006	RCT podwójnie zaślepienie,, III faza	N=312 SUN: 207 PLB: 105	Nieoperacyjny, zaawansowany GIST, niepowodzenie lub toksyczność podczas leczenia imatynibem, ECOG 0-1	5/5	Pfizer

Źródło: AW-24

5.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Analiza efektywności klinicznej nie jest w pełni zgodna z Wytycznymi AOTM w następujących punktach:

- Nie przeprowadzono systematycznego wyszukiwania istniejących, niezależnych raportów oceny technologii (raporty HTA) oraz przeglądów systematycznych na dany temat w bazach wskazanych w Wytycznych;
- Nie zamieszczono informacji o tym czy selekcja danych odbyła się w oparciu o szczegółowy protokół określający kryteria włączania badań do analizy oraz kryteria ich wykluczania, opracowany przed przystąpieniem do zestawiania danych;
- Wyniki dla poszczególnych punktów końcowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nie są zaprezentowane zgodnie z propozycją GRADE.

Źródło: AW-25

5.1.3. Wyniki

5.1.3.1. Efektywność kliniczna

5.1.3.1.1. Informacje z wniosku

Skuteczność i bezpieczeństwo sunitynu bu w leczeniu nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego – GIST oceniano w randomizowanym i podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, przeprowadzonym z udziałem pacjentów u których wystąpiła progresja choroby i/lub toksyczność podczas terapii imatynibem. Dodatkowo przeanalizowano cztery abstrakty opisujące wyniki badań I i II fazy. W analizie weryfikacyjnej przedstawiono wyniki z randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego III fazy – Demetri 2006.

Definicje punktów końcowych opisywanych w badaniu:

- Czas do wystąpienia progresji guza wg kryteriów RECIST(ang. *time to tumor progression*)czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie)
- Czas przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*) czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby potwierdzonej radiologicznie lub zgonu
- Całkowite przeżycie. (OS, ang. *overall survival*): czas od momentu randomizacji do zgonu
- Obiektywna odpowiedź na leczenie.
- Czas trwania odpowiedzi

Po wystąpieniu u 149 pacjentów progresji i przeprowadzeniu analizy śródkresowej (*interim analysis*) protokół badania został zmieniony – zlikwidowano zaślepienie i dalej kontynuowano badanie jako badanie otwarte. Pacjenci z grupy kontrolnej mogli otrzymać leczenie sunitynibem.

Tabela 3. Wyniki badania Demetri 2006 – na podstawie analizy śródkresowej (*interim analysis*).

Badanie	Okres obserwacji	Mediana (tygodnie) [95%CI]		HR [CI95%]	Wartość p
		Sunitynib	Placebo		
Czas do wystąpienia progresji guza					
Demetri 2006	Analiza śródkresowa	27,3 [16,0-32,1]	6,4 [4,4-10,0]	0,33 [0,23-0,47]	<0,0001
Czas przeżycia bez progresji					
Demetri 2006	Analiza śródkresowa	24,1 [11,1-28,3]	6,0 [4,4-9,9]	0,33 [0,24-0,47]	<0,0001
Całkowite przeżycie					
Demetri 2006	Analiza śródkresowa	n/d	n/d	0,49 [0,29-0,83]	0,007

Analiza śródkresowa wykazała, że:

- mediana czasu do progresji guza wg kryteriów RECIST wynosi 27,3 tygodnia w grupie sunitynibu oraz 6,4 tygodnia w grupie placebo, różnica wynosiła 20,9 tygodnia na korzyść sunitynibu. Hazard

względny wynosił 0,33 (95%CI: 0,23-0,47) na korzyść sunitynibu, uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

- mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 24,1 tygodnia w grupie sunitynibu oraz 6,0 tygodnia w grupie placebo, różnica wynosiła 20,9 tygodnia na korzyść sunitynibu. Hazard względny wynosił 0,33 (95%CI: 0,24-0,47) na korzyść sunitynibu, uzyskane wyniki są istotne statystycznie.
- dla porównania całkowitego przeżycia w grupie sunitynibu i placebo hazard względny wynosił 0,49 (95%CI: 0,29-0,83) na korzyść sunitynibu, uzyskane wyniki są istotne statystycznie. W czasie przeprowadzania analizy śródkresowej nie było dostatecznej ilości danych, aby określić mediany całkowitego przeżycia w poszczególnych grupach.

W toku wyszukiwania odnaleziono publikację konferencyjną w której opisano wyniki badania dla przeżycia całkowitego otrzymane po kontynuacji badania bez zaślepienia. Mediana całkowitego przeżycia oszacowana metodą klasyczną (bez poprawki na efekt *cross-over*) wynosiła 73,9 tygodni w grupie sunitynibu oraz 64,9 tygodni w grupie placebo (HR= 0,83; 95%CI: 0,65-1,08), wynik nie był istotny statystycznie. Zastosowano również metodę statystyczną oceny długości przeżycia całkowitego z uwzględnieniem procesu *cross-over* (metoda RPSFT) którą wykazano, że mediana przeżycia w grupie stosującej sunitynib wynosiła 73,9 miesiąca w porównaniu do mediany w grupie placebo 35,7 miesiąca (HR=0,47; 95%CI: 0,27-0,87).

Jakość życia

W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy zwrócono uwagę, że w żadnym z odnalezionych badań nie odnaleziono opisów dotyczących jakości życia pacjentów poddawanych leczeniu sunitynibem. Jednak w publikacji NICE, odnoszącej się do podobnego problemu decyzyjnego, znalazły się informacje dotyczące pomiaru jakości życia. Jakość życia mierzono za pomocą kwestionariusza EQ-5D. Ponad 75% pacjentów wypełniło kwestionariusz w każdym z badanych punktów czasowych, a uzyskane wyniki nie różniły się istotnie pomiędzy grupami. Nie ustalono skąd pochodzą dane przytoczone przez brytyjską agencję.

Źródło:AW-23; AW-24; AW-26, AW-12

5.1.3.1.2. Badania z niższego poziomu hierarchii dowodów naukowych

W analizie wnioskodawcy ze względu na odnalezienie tylko jednego badania RCT opisano dodatkowo odnalezione badania z niższych poziomów wiarygodności: jedno niekontrolowane badanie kliniczne I/II fazy, dwa niekontrolowane badania kliniczne II fazy oraz jeden opis przypadków. Opisy badań przeprowadzone zostały na podstawie odnalezionych abstraktów, gdyż w momencie tworzenia przeglądu systematycznego żadne z powyższych badań nie zostało opublikowane w postaci pełnotekstowej.

Tabela 4. Badania z niższego poziomu wiarygodności włączone do analizy wnioskodawcy.

Badanie	Typ	Interwencja (n) /komparator (n)	Liczba pacjentów	Wyniki
RTCK-0511-013	I/II faza	I faza: dawki 25, 50, 75 mg (schemat 4/2.) II faza: Sunitynib 50mg (schemat 4/2.)	55	Mediana czasu do progresji: 34,0 tygodni [95% CI: 22,0-46,0]
George2006	II faza (wieloośrodkowe, niekontrolowane, prospektywne)	Sunitynib 37,5 mg ciągle (bez cykli z przerwami)	61	13 przypadków stabilizacji na 17 dostępnych wyników
Morgan2006	II faza (wieloośrodkowe, prospektywne, otwarte)	Sunitynib 50mg (schemat 4/2.)	268	Wyniki dostępne dla 152 pacjentów: odpowiedź częściową uzyskało 14%, stabilizację 63% leczonych
Janeway2006	Studium przypadku (case study)	Sunitynib 37,5 mg (schemat 4/2.)	3	U wszystkich pacjentów stabilizacja

5.1.3.2. Bezpieczeństwo

5.1.3.2.1. Informacje z wniosku

W analizie wnioskodawcy przedstawiono analizę bezpieczeństwa w oparciu o wyniki z jednego badania Demetri 2006 oraz dodatkowo na podstawie wyników otrzymanych w badaniach o niższym poziomie wiarygodności.

W czasie przeprowadzonej analizy śródkresowej działania niepożądane wystąpiły u 168 (83%) pacjentów leczonych sunitynibem oraz u 60 (59%) otrzymujących placebo. Poważne działania niepożądane wystąpiły w analogicznych grupach u 40 (20%) i 5 (5%) pacjentów. Listę działań niepożądanych wraz z częstością ich występowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Działania niepożądane z analizy śródkresowej w badaniu Demetri 2006, występujące u co najmniej 5% populacji leczonej sunitynibem.

Działanie niepożądane	Sunitynib (n=202)			Placebo (n=102)		
	Stopień I/2 [n (%)]	Stopień II [n (%)]	Stopień III [n (%)]	Stopień I/2 [n (%)]	Stopień II [n (%)]	Stopień III [n (%)]
Niedokrwistość	117 (58)	7 (4)	0 (0)	59 (58)	2 (2)	0 (0)
Leukopenia	104 (52)	7 (4)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	86 (43)	17 (8)	3 (2)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Limfopenia	80 (40)	18 (9)	1 (1)	31 (30)	2 (2)	1 (1)
Trombocytopenia	72 (36)	8 (4)	1 (1)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Zmęczenie	58 (29)	10 (5)	0 (0)	20 (20)	2 (2)	0 (0)
Biegunka	52 (26)	7 (3)	0 (0)	8 (8)	0 (0)	0 (0)
Odbarwienia skórne	50 (25)	0 (0)	0 (0)	6 (6)	0 (0)	0 (0)
Nudności	47 (23)	1 (1)	0 (0)	10 (10)	1 (1)	0 (0)
Zaburzenia smaku	36 (18)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie przyzębia	30 (15)	1 (1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Wymioty	30 (15)	1 (1)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)
Wysypka	24 (12)	2 (1)	0 (0)	5 (5)	0 (0)	0 (0)
Zapalenie śluzówek	24 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Dyspepsja	22 (11)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Zespół dłoń-stopą	19 (9)	9 (4)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Astenia	18 (9)	6 (3)	0 (0)	2 (2)	2 (2)	0 (0)
Nadciśnienie	15 (8)	6 (3)	0 (0)	4 (4)	0 (0)	0 (0)
Krwawienie z nosa	14 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Zmiana koloru włosów	14 (7)	0 (0)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Suchość ust	13 (6)	0 (0)	0 (0)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Glossodynia (ból języka)	11 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Jadłowstręt	8 (19)	0 (0)	0 (0)	5 (5)	1 (1)	0 (0)

Do najczęściej obserwowanych w grupie sunitynibu należały: niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia i trombocytopenia.

W analizie wnioskodawcy opisano dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z jednego z badań o niższej wiarygodności: George2006.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi towarzyszącymi stosowaniu sunitynibu były: neutropenia, anemia i biegunka (które wystąpiły odpowiednio u 65,8%, 57,9% i 31,6% badanych).

Tabela 6. Działania niepożądane dla sunitynibu z badania George2006.

Działanie niepożądane	Stopień I/II	Stopień III	Stopień IV	Razem
Neutropenia	19 (50,0)	6 (15,8)	0 (0)	25 (65,8)
Anemia	21 (55,3)	0 (0)	1 (2,6)	22 (57,9)
Biegunka	9 (23,7)	3 (7,9)	0 (0)	12 (31,6)
Zmęczenie	6 (15,8)	3 (7,9)	0 (0)	9 (23,7)
Trombocytopenia	8 (21,0)	1 (2,6)	0 (0)	9 (23,7)
Ból brzucha	6 (15,8)	1 (2,6)	0 (0)	7 (18,4)
Ból pleców	5 (13,2)	1 (2,6)	0 (0)	6 (15,8)
Zespół dłoń-stopą	6 (15,8)	0 (0)	0 (0)	6 (15,8)
Zapalenie przyzębia	6 (15,8)	0 (0)	0 (0)	6 (15,8)

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

Działanie niepożądane	Stopień I/II	Stopień III	Stopień IV	Razem
Reflux żołądkowo-przełykowy	5 (13,2)	0 (0)	0 (0)	5 (13,2)
Astenia	4 (10,5)	1 (2,6)	0 (0)	5 (13,2)
Krwawienie z nosa	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)
Ból głowy	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)
Nudności	4 (10,5)	0 (0)	0 (0)	4 (10,5)

Źródło: AW-23

5.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem SUTENT u pacjentów z guzami litymi były: zator tętnicy płucnej (1%), trombocytopenia (1%), krwotok z guza (0,9%), gorączka neutropeniczna (0,4%) i nadciśnienie tętnicze (0,4%). Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem (wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia należały: uczucie zmęczenia; zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, objawy dyspeptyczne i wymioty; przebarwienia skórne; zaburzenia smaku i anoreksja.

Wśród działań niepożądanych obserwowanych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano::

- Często: Podwyższone stężenie TSH.
- Niezbyt często: niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa, zapalenie trzustki, niewydolność wątroby.
- Rzadko: wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz typu *torsade de pointer*, perforacja przewodu pokarmowego.
- Nieustalona częstość: zakażenia (z towarzyszącą neutropenią lub bez niej), mikroangiopatia zakrzepowa, obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości, nadczynność tarczycy, miopatia i/lub rhabdomyoliza, tworzenie się przetek, białkomocz, zespół nerczycowy, wysięk opłucnowy, zator tętnicy płucnej oraz niewydolność oddechowa.

Źródło: AW-4

5.2. Analiza ekonomiczna

W celu określenia stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych (efektywności ekonomicznej) oceniono raport pt. „Sunitynib w terapii II rzutu zaawansowanego nowotworu mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kosztów efektywności”, w tym wykonano wyszukiwania własne. Złożony przez wnioskodawcę raport został wykonany w kwietniu 2009 roku przez [REDAKTOWANE]. Do raportu dołączono plik Excel, który zawiera arkusze z modelem ekonomicznym. Raport został zlecony i sfinansowany przez Pfizer Polska

Źródło: AW-27

5.2.1. Kompletność dowodów naukowych

W toku wyszukiwania przeprowadzonego przez AOTM nie odnaleziono nowych badań, które nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

5.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych

Źródło: AW-25

Celem analizy wnioskodawcy była ocena kosztów efektywności zastosowania sunitynibu w terapii II rzutu GIST w porównaniu z leczeniem paliatywnym tj. najlepszym leczeniem podtrzymującym (BSC). Populację stanowili pacjenci z GIST opornym na wcześniejsze leczenie dużymi dawkami (800mg/dobę) imatyn bu. Oceniano program leczenia sunitynibem w dawce 50mg/dobę podawanym w cyklach 4 tygodniowych z 2-tygodniową przerwą między cyklami (zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego).

W analizie założono dożywni horyzont czasowy. Ponieważ wykazano, że mniej niż 0,3% pacjentów przeżywa więcej niż 6 lat (ekstrapolacja krzywych przeżycia z badania Demetri 2006), przyjęto 6-letni horyzont czasowy. W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego za świadczenia zdrowotne (NFZ). Stopa dyskontowa dla wyników zdrowotnych wyniosła 3,5% rocznie, dla kosztów zaś - 5% (analiza podstawowa).

Efekty zdrowotne porównywanych scenariuszy mierzone były za pomocą zyskanych lat życia skorygowanych o jakość (QALY), lat życia (LYG) oraz lat życia bez progresji (PFLYG).

Analizę przeprowadzono w oparciu o Model Markowa, wykonany przez Health Care Analytics Group, United BioSource Corporation (model Microsoft Excel). W modelu wyróżniono następujące stany (długość cyklu w modelu=6 tygodni):

- pacjenci leczeni sunitynibem: terapia sunitynibem (brak progresji), BSC (progresja), zgon
- pacjenci otrzymujący BSC: BSC (brak progresji), BSC (progresja), zgon.

Dane kliniczne zaczerpnięto z badania Demetri 2006:

- dane o skuteczności: na podstawie krzywych Kaplana-Meiera dot. przeżycia całkowitego i przeżycia wolnego od progresji (obejmujących 54 tygodnie obserwacji) ekstrapolowano odsetki pacjentów pozostających w poszczególnych stanach w kolejnych cyklach modelu (dla 6-letniego horyzontu czasowego)
- dane o działaniach niepożądanych: oszacowano prawdopodobieństwa redukcji dawek (większość działań niepożądanych miała łagodne nasilenie i wymagała jedynie redukcji dawki) oraz uwzględniono poważne działania niepożądane z badania Demetri 2006, które wystąpiły z częstotnością wyższą niż 1%
- wartości użyteczności oszacowano na podstawie danych dot. jakości życia zebranych w badaniu Demetri 2006 przy użyciu formularza EQ-5D. Założono, że pacjenci będący w progresji choroby mają tę samą wartość użyteczności niezależnie od rodzaju otrzymywanego wcześniej leczenia. Przyjęto następujące wartości użyteczności:
- sunitynib w fazie 4 tygodni leczenia (brak progresji) – 0,712
- sunitynib w fazie 2 tygodni bez leczenia (brak progresji) – 0,769

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

- BSC (brak progresji) – 0,781
- progresja – 0,577.

Odnosnie kosztów, wykonano adaptację modelu do warunków polskich. Koszty oszacowano na podstawie danych NFZ oraz cen leków refundowanych. Uwzględniono następujące bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków:
 - sunitynib 50mg/dobę – █████ zł/cykl
 - sunitynib 37,5 mg/dobę – █████ zł/cykl
 - leki przeciwbólowe (morfina 100mg/dobę – █████ zł/cykl; ibuprofen 1200 mg/dobę – █████ zł/cykl)
- koszty prowadzenia i monitorowania leczenia sunitynibem (opieka ambulatoryjna specjalistyczna (onkolog), badania kontrolne, kwalifikacja do programu terapeutycznego)
- koszty opieki paliatywnej (opieka ambulatoryjna lekarza POZ, opieka pielęgniarska, opieka hospicyjna (domowa i stacjonarna), opieka szpitalna)
- koszty leczenia działań niepożądanych.

W modelu deterministycznym przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości dla następujących zmiennych:

- kosztów sunitynibu, kosztów procedur związanych z prowadzeniem i monitorowaniem leczenia sunitynibem, z opieką paliatywną, z leczeniem działań niepożądanych ($\pm 10\%$)
- objęcie opieką hospicjum domowego 50% badanej populacji
- objęcie opieką hospicjum domowego lub szpitalną opieką terminalną (po 50%) wszystkich pacjentów lub 1/3 pacjentów.
- horyzont analizy w zakresie od 1 roku do 5 lat
- alternatywne stopy dyskontowe: koszty - 0%, efekty – 0%; koszty – 5%, efekty – 5%; koszty – 5%, efekty – 0%
- sunitynib nie ma wpływu na przeżycie po wystąpieniu progresji choroby

Wykonano również probabilistyczną (wielokierunkową) analizę wrażliwości. W modelu probabilistycznym w celu oszacowania zmienności wyników zastosowano metodę Monte Carlo. Założono, że parametry krzywych dopasowanych do danych dotyczących przeżycia mają rozkład normalny, wartości użyteczności oraz proporcje pacjentów – rozkład beta, a liczby wizyt i koszty – rozkład gamma. Wyniki analizy probabilistycznej przedstawiono w układzie koszt/efekt inkrementalny oraz oszacowano krzywą akceptowalności.

5.2.2.1. Scenariusz podstawowy

Tabela 7. Wyniki analizy kosztów-efektywności

	Sunitynib	BSC	Różnica
Całkowity koszt terapii (tyś. PLN)	█████	█████	█████
QALY	█████	█████	█████
LYG	█████	█████	█████
PFLYG	█████	█████	█████
Inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów	█████	█████	█████
Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów	█████	█████	█████
Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów	█████	█████	█████

Zgodnie z oszacowaniami z analizy efektywności klinicznej koszt leczenia sunitynibem wynosi █████ PLN natomiast koszt BSC wynosi █████ PLN. Leczenie sunitynibem jest o █████ PLN droższe.

Terapia sunitynibem w porównaniu do BSC jest droższa i bardziej efektywna, Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów wynosi odpowiednio: ██████. PLN/QALY; ██████. PLN/LYG, ██████. PLN/PFLYG.

5.2.2.2. Analizy wrażliwości

Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości generalnie wykazały stabilność ICER.

W przypadku inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów liczonego dla LYG ponad 5% zmianę wartości ICER odnotowano dla: kosztów sunitynibu ($\pm 10,26\%$ zmiana ICER w stosunku do wartości podstawowej), rocznego horyzontu czasowego (+116,93%), dwuletniego horyzontu czasowego (+16,96%), oraz założenia, że sunitynib nie ma wpływu na przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (+228,04%).

W przypadku inkrementalnego współczynnika użyteczności kosztów liczonego dla QALY ponad 5% zmianę wartości ICUR odnotowano dla kosztów sunitynibu ($\pm 10,26\%$ zmiana ICUR w stosunku do wartości podstawowej), rocznego horyzontu czasowego (+81,15%), dwuletniego horyzontu czasowego (+13,68%) oraz założenia, że sunitynib nie ma wpływu na przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (+137,88%).

W przypadku inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów liczonego dla PFLYG ponad 5% zmianę wartości ICER odnotowano dla kosztów sunitynibu ($\pm 10,26\%$ zmiana ICER w stosunku do wartości podstawowej), rocznego horyzontu czasowego (-8,41%) oraz założenia, że sunitynib nie ma wpływu na przeżycie po wystąpieniu progresji choroby (-9,52%).

W analizie nie rozpatrywano scenariuszy skrajnych. Z jednokierunkowej analizy wrażliwości wynika natomiast, że wartości ICER/ICUR wahają się w zakresie:

- od ██████. PLN/LYG do ██████. PLN/LYG,
- od ██████. PLN/QALY do ██████. PLN/QALY,
- od ██████. PLN/PFLYG do ██████. PLN/PFLYG.

Bez uwzględnienia scenariusza, w którym sunityn b nie ma wpływu na przeżycie po wystąpieniu progresji choroby górne oszacowania ICER wynosiłyby odpowiednio: ██████. PLN/LYG, ██████. PLN/QALY.

Probabilistyczna analiza wrażliwości

Wyniki ICER (dla LYG, QALY, PFLYG) w modelu probabilistycznym potwierdzają wyniki analizy podstawowej (deterministycznej).

Różnica uzyskanego QALY pomiędzy sunitynibem a BSC wahała się od około ██████ a różnica kosztów od około ██████. PLN do ██████. PLN. Krzywa akceptowalności wykazała, że dla progu równego 200 tys. PLN prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii sunitinibem wynosi ██████ natomiast dla progu równego 300 tys. PLN - ██████.

5.2.2.3. Informacje z innych źródeł

Autorzy analizy zidentyfikowali 5 analiz ekonomicznych, w których porównywano sunitynib z BSC. Wyniki tych analiz podsumowano w tabeli poniżej.

Tabela 8. Wyniki innych analiz efektywności kosztów dla sunitynibu w leczeniu GIST (vs. BSC) zidentyfikowanych w analizie wnioskodawcy

Kraj analizy	ICER	Próg akceptowalności
Wielka Brytania	31 817 GBP/QALY	25 000 – 30 000 GBP
Irlandia	57 280 EUR/QALY	45 000 EUR
Kanada	79 884 CAD/QALY	20 000 – 100 000 CAD*
Hiszpania	49 090 EUR/QALY	30 000 EUR

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

Meksyk	46 109 USD/LYG	BD
--------	----------------	----

*dolna wartość uznawana jest za próg opłacalności, górna za próg nieopłacalności

Wyniki analiz przeprowadzonych w innych krajach są zbliżone (podobny rząd wielkości) do wyników analizy wnioskodawcy w tym sensie, że sunitynib oferuje większą użyteczność, ale łączy się jednocześnie z wyższym kosztem niż opieka paliatywna (BSC). Inkrementalny współczynnik ICER jest stosunkowo wysoki w porównaniu do przyjętych w danych państwach progów akceptowalności.

Źródło: AW-27

5.3. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Do wniosku dołączono analizę wpływu na system ochrony zdrowia wykonaną na zlecenie Pfizer Polska Sp. z o.o.w 2009 r. przez [REDAKTOWANE]

Źródło: AW-28

5.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Analiza jest zgodna z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Źródło: AW-25

Celem analizy było oszacowanie konsekwencji dla systemu opieki zdrowotnej w Polsce związanych z decyzją o refundacji sunitynibu (Sutent®) w leczeniu II linii GIST w Polsce.

Analizę wykonano z perspektyw płatnika publicznego (NFZ).

Brano pod uwagę jedynie bezpośrednie koszty medyczne:

- koszty leków (sunitynib; leczenie przeciwbólowe)
- koszty prowadzenia leczenia i monitorowania sunitynibem (opieka specjalistyczna - onkolog; badania kontrolne; koszty kwalifikacji do programu)
- koszty opieki terminalnej i paliatywnej (POZ; opieka pielęgniarska; hospicja; hospitalizacja).
- koszty leczenia działań niepożądanych.

Horyzont analizy obejmuje pięć lat. Ekstrapolacja krzywych przeżycia z badania Demetri 2006 (będącego źródłem danych klinicznych) wykazała, że mniej niż 0,3% pacjentów włączonych do badania pozostało przy życiu po 6 latach od włączenia do badania. Nie dyskutowano kosztów ani efektów zdrowotnych.

Wielkość populacji została oszacowana na podstawie częstości występowania złośliwego GIST kwalifikujących się do leczenia sunitynibem z podgrup:

- z nietolerancją imatynibu
- z pierwotną opornością na imatynib w dawce 400 mg.
- stosujących imatynib, u których po 2 latach nastąpiła progresja (oporność wtórna)
- wykazujący oporność pierwotną lub wtórna na imatynib w dawce 800 mg.

Uwzględniono włączenie do programu pacjentów leczonych imatynibem w poprzednich latach oraz stosowano korektę połowy cyklu.

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowaną populację, która będzie włączana do programu.

Tabela 9 Oszacowanie populacji docelowej – liczba pacjentów włączonych do programu (w nawiasach podano szacunki dotyczące populacji w wariantach odpowiednio minimalnym i maksymalnym)

Rok	Populacja			
	Z pierwotną opornością lub nietolerancją imatynibu	Z pierwotną opornością lub nietolerancją imatynibu w roku poprzedzającym włączenie sunitynibu do programu terapeutycznego	Z wtórną opornością na imatynib po 2 latach	Razem
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
4	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
5	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

Założono, że 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia sunitynibem jest nim leczonych oraz, że docelowa populacja zostaje osiągnięta w 2 roku trwania programu terapeutycznego.

W analizie porównywano scenariusz obecny (który zakładał brak finansowania sunitynibu w ramach programu, w omawianym wskazaniu) z trzema scenariuszami przyszłymi: minimalnym, realistycznym i maksymalnym. Scenariusze przyszłe zakładały finansowanie sunitynibu i różniły się liczbą pacjentów którzy kwalifikowali się do programu. W opisie wyników podano koszty całkowite danych scenariuszy oraz koszty inkrementalne (czyli koszty różniące porównywane scenariusze).

Dodatkowo przeprowadzono szereg jednokierunkowych analiz wrażliwości wśród których badano wpływ na wynik końcowy m.in. zmiany założeń kosztowych.

UWAGI: Założenia scenariusza obecnego są niezgodne z omawianym problemem decyzyjnym, ponieważ sunityn b jest obecnie finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto z danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia z pisma z dnia 16 sierpnia 2010 wynika, że w roku 2009 według kodu rozliczenia 5.08.04.0000234 (sunitynib w ramach programu terapeutycznego) sunityn bem leczonych było [REDAKTOWANE]. A więc populacja docelowa oszacowana w programie wydaje się znacznie zaniżona.

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

5.3.2. Wyniki

5.3.2.1. Informacje z raportu

Wyniki analizy podstawowej – scenariusz realistyczny

Tabela 10. Wyniki analizy podstawowej – scenariusz realistyczny z perspektywy NFZ (mln PLN)

Rok	Scenariusz realistyczny	Scenariusz obecny	Koszt inkrementalny
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
4	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
5	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Zgodnie z oszacowaniami dla scenariusza realistycznego z analizy wnioskodawcy wzrost wydatków w stosunku do stosowanej obecnie opieki paliatywnej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu sunitynibu w ramach programu zdrowotnego będzie w kolejnych latach wynosił odpowiednio:

[REDAKTOWANE] W przeciągu pięciu lat wzrost wydatków wyniesie [REDAKTOWANE]

Wyniki analizy podstawowej – scenariusz optymistyczny

Tabela 11. Wyniki analizy podstawowej – scenariusz optymistyczny z perspektywy NFZ (mln PLN)

Rok	Scenariusz optymistyczny	Scenariusz obecny	Koszt inkrementalny
1	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
2	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
3	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
4	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
5	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
Razem	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Zgodnie z oszacowaniami dla scenariusza optymistycznego z analizy wnioskodawcy wzrost wydatków w stosunku do stosowanej obecnie opieki paliatywnej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

o finansowaniu sunitynibu w ramach programu zdrowotnego będzie w kolejnych latach wynosił odpowiednio: [redacted]. W przeciągu pięciu lat wzrost wydatków wyniesie [redacted].

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Wyniki analizy podstawowej – scenariusz pesymistyczny

Tabela 12. Wyniki analizy podstawowej – scenariusz pesymistyczny z perspektywy NFZ (mln PLN)

Rok	Scenariusz pesymistyczny	Scenariusz obecny	Koszt inkrementalny
1	[redacted]	[redacted]	[redacted]
2	[redacted]	[redacted]	[redacted]
3	[redacted]	[redacted]	[redacted]
4	[redacted]	[redacted]	[redacted]
5	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Razem	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Zgodnie z oszacowaniami dla scenariusza pesymistycznego z analizy wnioskodawcy wzrost wydatków w stosunku do stosowanej obecnie opieki paliatywnej w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu sunitynibu w ramach programu zdrowotnego będzie w kolejnych latach wynosił odpowiednio: [redacted]. W przeciągu pięciu lat wzrost wydatków wyniesie [redacted].

Wyniki analizy wrażliwości

Tabela 13. Wyniki dla scenariuszy jednoczynnikowej analizy wrażliwości, które wpłynęły na zmianę 5 letnich kosztów inkrementalnych o co najmniej +/- 5%.

Scenariusz	Zmiana kosztu inkrementalnego w ciągu 5 lat [mln PLN]	Zmiana procentowa kosztu inkrementalnego w ciągu 5 lat [%]
Scenariusze kosztowe		
Koszty sunitynibu +10%	[redacted]	[redacted]
Koszty sunitynibu -10%	[redacted]	[redacted]
Scenariusze objętości		
Objęcie opieką hospicjum 50% badanej populacji	[redacted]	[redacted]
Czas do osiągnięcia docelowej populacji sunitynibem: rok	[redacted]	[redacted]
Czas do osiągnięcia populacji docelowej sunitynibem: 3 lata	[redacted]	[redacted]
Odsetek pacjentów potencjalnie kwalifikowanych do leczenia, których objęto programem leczenia sunitynibem: 75%	[redacted]	[redacted]

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Jednoczynnikowa analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na zmianę wyników oszacowania (powyżej 5%) mają założenia: zmiana kosztu sunitynibu o +/- 10%; objęcie opieką hospicjum 50% badanej populacji; czas do osiągnięcia docelowej populacji sunitynibem: rok / 3lata; odsetek pacjentów potencjalnie kwalifikowanych do leczenia, których objęto programem leczenia sunitynibem: 75%.

Dane z Narodowego Funduszu Zdrowia

W piśmie NFZ z dnia 16 sierpnia 2010 roku zawierającym dane kosztowe związane z wykonywaniem programu terapeutycznego „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)” przedstawiono następujące dane:

Tabela 14. Dane kosztowe NFZ

Kod produktu rozliczeniowego	Nazwa produktu rozliczeniowego	2007		2008		2009		
		Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek [zł]	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek [zł]	Liczba pacjentów	Wartość rozliczonych jednostek [zł]	
5.08.06.0000001	Hospitalizacja związana z wykonaniem programu	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.06.0000003	Hospitalizacja w trybie jednodniowym związana z wykonaniem programu	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.06.0000004	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.06.0000005	Diagnostyka w programie leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.04.0000234	Sunitynib	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.04.0000290	Sunitynib stat.	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.04.0000162	Imatynib	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie
5.08.04.0000242	Imatynib stat.	█	█	█	█	█	█	Sformatowano: Wyróżnienie

Źródło: AW-22

5.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

W analizie aspektów etycznych i społecznych wnioskodawca zwraca uwagę na fakt, że leczenie sunitynibem dotyczyłoby grupy chorych z nowotworem GIST, która nie odpowiada na imatyn b lub posiada przeciwwskazania do jego stosowania, czyli takich chorych dla których aktualnie nie ma żadnej opcji leczenia.

Spodziewane korzyści ekonomiczne i społeczne związane z leczeniem sunitynibem są znikome ze względu na fakt, że chorzy na zaawansowane nowotwory posiadają ograniczoną aktywność i znacznie upośledzoną sprawność, a leczenie sunitynibem najprawdopodobniej nie poprawi jej na tyle, żeby mogli wrócić do pracy lub innych aktywności społecznych.

Istotnym beneficjentem wydają się być rodziny chorych, dla których opóźnienie progresji mogłoby wiązać się ze zmniejszeniem obciążeń związanych z koniecznością opieki nad chorym.

Spodziewana korzyść dotyczy wąskiej grupy (30-50 pacjentów rocznie), ale wydaje się duża z punktu widzenia tej grupy.

Nie zidentyfikowano żadnych regulacji prawnych, które wymagałyby zmiany w związku z ewentualną pozytywną decyzją dotyczącą finansowania sunitynibu. Źródło: AW-28

6. Podsumowanie

6.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

W podsumowaniu analizy klinicznej wnioskodawca stwierdza, że „w świetle obecnie dostępnych danych terapia II rzutu przerzutowego GIST oparta na sunitinibie jest terapią wyraźnie bardziej skuteczną w stosunku do terapii opartej na najlepszej opiece paliatywnej. Niestety dostępne obecnie dane są jeszcze niekompletne i pełniejszą ocenę zastosowania sunitinibu umożliwią ostateczne wyniki badania otwartego będącego kontynuacją badania Demetri2006. W świetle danych o skuteczności zastosowania imatinibu w wyższych dawkach, wydaje się również, że konieczne jest wykonanie kontrolowanego badania klinicznego porównującego sunitinib z terapią opartą na wyższych dawkach imatinibu.”

Źródło: AW-23

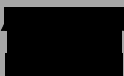
W podsumowaniu analizy ekonomicznej wnioskodawca pisze:

„We wszystkich cytowanych analizach wskaźnik ICER/QALY został oszacowany na poziomie przewyższającym próg efektywności w danym kraju. Warto jednak zwrócić uwagę na fakt, że zarówno NICE, jaki i CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) pozytywnie zaopiniowały refundację sunitinibu. Wiąże się to m.in. z faktem, że terapia sunitinibem jest terapią innowacyjną oraz dotyczy grupy pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, a więc pacjentów z chorobą terminalną. Warto podkreślić, że w przypadku GIST nie istnieje inne alternatywne leczenie dla sunitinibu, w związku z czym wydaje się kwestią kontrowersyjną, interpretowanie analizy efektywności kosztów tylko z punktu widzenia prognozy opłacalności.”

Źródło: AW-27

6.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 15. Argumenty za i przeciw finansowaniu sunitynibu ze środków publicznych wg. stanowisk eksperckich

Stanowisko eksperckie	Wnioskowana technologia: <u>powinna</u> być finansowana ze środków publicznych ponieważ	Wnioskowana technologia <u>nie powinna</u> być finansowana ze środków publicznych ponieważ
	Sunitynib ma potwierdzoną wartość i jest zarejestrowany do stosowania w drugiej linii leczenia (progresja podczas leczenia imatinibem lub nietolerancja leczenia imatinibem) zaawansowanych nowotworów podścieliskowych układu pokarmowego (GIST), a jednocześnie nie ma innych leków o potwierdzonej aktywności w GIST w przypadku progresji podczas leczenia metanosulfonianem imatinibu lub nietolerancji metanosulfonianu imatinibu.	(brak)

Źródło: AW-5

Stanowisko własne - 

Malenia sunitynibu (Sutent®) jest wielokinazowym inhibitorem stosowanym doustnie i przez działanie na tyrozynowe kinazy wywiera efekt antyproliferacyjny oraz antyangiogeny. Wyniki badania III fazy z zastosowaniem placebo i sunitynibu (metodyka podwójnie zaślepionej próby) u chorych na GIST z progresją choroby czasie leczenia imatinibem lub nietolerancją imatinibu wykazało podczas etapowej analizy oczywiste korzyści – stwierdzono znaną przewagę sunitynibu nad placebo w odniesieniu do głównego celu (czas przeżycia do progresji nowotworu – mediana 6,3 miesiąca u chorych otrzymujących sunitynib oraz 1,5 miesiąca u chorych otrzymujących placebo), a także zmniejszenie ryzyka zgonu o 51% (mediana czasu przeżycia całkowitego – nieosiągnięta). Obiektywne odpowiedzi lub stabilizacje (tzw. Kliniczna korzyść) stwierdzono u 60% chorych przy czym 40% utrzymywało się przez ponad 12 miesięcy. Zbliżone wyniki uzyskano w trwającym wciąż badaniu kohortowym (ponad 1100 chorych) – mediana czasu przeżycia do progresji wynosi 41 tygodni, a mediana czasu przeżycia całkowitego sięga 75 tygodni. Analizy

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

w leczeniu nowotworów pościeliska przewodu pokarmowego (GIST)

molekularne wykazują, że najlepsze wyniki leczenia sunitynibem występują u chorych na GIST z obecnością mutacji pierwotnych w eksonie 9 KIT lub przy braku stwierdzanych mutacji oraz niektórych mutacji wtórnych. Wyniki badań potwierdzają również, że sunitynib jest aktywny w GIST u dzieci. Zalecana dawka sunitynibu wynosi 50 mg (lek podawany doustnie co 24 godziny). Leczenie za pomocą sunitynibu powinno być prowadzone według schematy – 4 tygodnie leczenia, a następnie 2 tygodnie bez leczenia (schemat 4/2). Zwiększenie lub zmniejszenie dawki o 12,5 mg (do 25 mg dziennie) zalecane jest w oparciu o indywidualny profil bezpieczeństwa i tolerancji leku. W przypadku występowania progresji w czasie 2 tygodniowej przerwy w cyklu leczenia (niekiedy obserwowane) powinno być możliwe zastosowanie ciągłego dawkowania sunitynibu w dawce 37,5 mg dziennie (przy uwzględnieniu faktu, że koszt takiego leczenia przez 6 tygodni musiałby być taki sam jak w schemacie 4/2). Kontrola wyników leczenia powinna być prowadzona za pomocą badania KT jamy brzusznej i miednicy (ewentualnie innych ocenianych miejsc przerzutowych) co 2-3 miesiące. Leczenie prowadzone jest do obiektywnie ocenionej progresji choroby lub nietolerancji leczenia. Dostępne są również dane dotyczące efektywności kosztowej terapii sunitynibem u chorych na GIST (Paz-Ares i wsp. Clin Transl Oncol 2008).

Efekty zdrowotne zastosowania sunitynibu w zaawansowanych GIST opornych na imatynib lub w przypadku nietolerancji imatynibu polegają na możliwości wydłużenia czasu przeżycia do progresji choroby oraz czasu przeżycia całkowitego (obecnie – jedyna dostępna opcja terapeutyczna w wymienionej grupie chorych).

Leczenie sunitynibem w ocenianym wskazaniu powinno być finansowane w ramach programu terapeutycznego z wykorzystaniem określonych kryteriów kwalifikacji wybranych chorych.

Źródło: AW-5

6.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej - leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego GIST przy wykorzystaniu produktu leczniczego sunitynib (Sutent®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ - w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych a bo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji.

Efektywność kliniczna

- Czas do progresji guza

Analiza śródkresowa jedynego włączonego badania RCT III fazy wykazała, że mediana czasu do progresji guza wg kryteriów RECIST wynosi 27,3 tygodnia w grupie sunitynibu oraz 6,4 tygodnia w grupie placebo, różnica wynosiła 20,9 tygodnia na korzyść sunitynibu. Hazard względny wyniósł 0,33 (95% CI 0,23-0,47) na korzyść sunitynibu, uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

- Przeżycie całkowite

Analiza śródkresowa jedynego analizowanego badania RCT III fazy wykazała, że dla porównania całkowitego przeżycia w grupie sunitynibu i placebo hazard względny wyniósł 0,49 (95% CI 0,29-0,83) na korzyść sunitynibu, uzyskane wyniki są istotne statystycznie.

Efektywność kosztowa

Wnioskodawca przeprowadził analizę kosztów użyteczności oraz kosztów efektywności w horyzoncie 6 lat z perspektywy płatnika publicznego. Porównany został scenariusz leczenia z zastosowaniem sunitynibu z opieką paliatywną (BSC). Uzyskanie dodatkowego roku życia za pomocą leczenia sunitynibem wiąże się z dodatkowymi kosztami w wysokości ICER = ██████████ PLN/LYG, natomiast uzyskanie dodatkowego roku życia wolnego od progresji kosztuje ICER = ██████████ PLN/PFLYG. Koszt dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość wyniósł ICER = ██████████ PLN/QALY.

Probabilistyczna analiza wrażliwości wykazała, że dla proggu równego 200 tyś. PLN prawdopodobieństwo efektywności kosztowej terapii sunitynibem wynosi ██████████ natomiast dla proggu równego 300 tyś. PLN - ██████████. Jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały stabilność wyników analizy deterministycznej oraz zakres ICER/QAL od ██████████ PLN/QALY do ██████████ PLN/QALY (lub do ██████████ PLN/QALY).

Sformatowano: Kolor czcionki: Czarny, Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Wpływ na budżet systemu ochrony zdrowia

Analiza wpływu na system ochrony zdrowia została przeprowadzona z perspektywy NFZ w horyzoncie 5 lat przy założeniu o finansowaniu leczenia sunitynibem chorych z GIST i nietolerancją/brakiem odpowiedzi na imatyn b dla których na chwilę obecną jedynie dostępną formą opieki jest leczenie paliatywne.

W przypadku pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania leczenia sunitynibem ze środków publicznych oszacowane dodatkowe koszty dla budżetu NFZ (do programu kwalifikowałoby się 64 osoby w pierwszym roku i 42 osoby w kolejnych latach) wyniosą od ██████████. PLN w pierwszym roku do ██████████. PLN w piątym. Łącznie ██████████. PLN w ciągu 5 lat.

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Dodatkowo przeprowadzono analizę scenariuszy skrajnych, wynika z niej, że w scenariuszu optymistycznym (do programu kwalifikowałoby się 52 osoby w pierwszym roku i 33 osoby w kolejnych latach) oszacowany wzrost kosztów wyniesie od ██████████. PLN w pierwszym roku do ██████████. PLN w piątym. Łącznie ██████████. PLN w ciągu 5 lat.. W scenariuszu pesymistycznym (do programu kwalifikowałoby się 86 osoby w pierwszym roku i 56 osoby w kolejnych latach). oszacowany wzrost kosztów wyniesie od ██████████. PLN w pierwszym roku do ██████████. PLN w piątym. Łącznie ██████████. PLN w ciągu 5 lat.

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

Uwagi: Założenia scenariusza obecnego są niezgodne z omawianym problemem decyzyjnym, ponieważ sunityn b jest obecnie finansowany w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Ponadto z danych przekazanych przez Narodowy Fundusz Zdrowia z pisma z dnia 16 sierpnia 2010 wynika, że w roku 2009 według kodu rozliczenia 5.08.04.0000234 (sunitynib w ramach programu terapeutycznego) sunityn bem leczonych było ██████████ pacjentów. A więc populacja docelowa oszacowana w programie wydaje się znacznie zaniżona.

Sformatowano: Wyróżnienie

7. Załączniki

- AW-1. Kopia pisma MZ z dnia 2009-11-04 znak MZ-PL- [REDACTED] **Sformatowano: Wyróżnienie**
- AW-2. Kopia pisma MZ z dnia 2010-02-01 znak MZ-PL- [REDACTED] **Sformatowano: Wyróżnienie**
- AW-3. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii „Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)” – wstęp.
- AW-4. Sutent - Charakterystyka Produktu Leczniczego.
[REDACTED] Stanowisko eksperckie w sprawie omawianej technologii – [REDACTED] **Sformatowano: Wyróżnienie**
- AW-6. Projekt programu terapeutycznego: „LECZENIE NOWOTWORÓW PODŚCIELISKA PRZEWODU POKARMOWEGO (GIST)”. Załącznik nr 9 do Zarządzenia 8/2010/DGL Prezesa NFZ z dnia 20 stycznia 2010 roku
- AW-7. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania sunityn bu (Sutent®) w leczeniu nowotworów podścieliskowych przedowu pokarmowego (GIST) – z posiedzenia RK z dnia 20-12-2007
- AW-8. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii „Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)” – Leczenie postaci zaawansowanych (nieresekcyjnych i/lub przerzutowych) GIST
- AW-9. Gastrointestinal stromal tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 21 (Supplement 5): v98–v102, 2010
- AW-10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Soft Tissue Sarcoma. V2.2010
- AW-11. Sunitinib Malate for Gastrointestinal Stromal Tumour (GIST) in Imatinib Mesylate Resistant Patients: Recommendations and Evidence. June 9, 2009, Cancer Care Ontario.
- AW-12. NICE technology appraisal guidance 179 Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. www.nice.org.uk.
- AW-13. CEDAC Final Recommendation on Reconsideration and Reasons for Recommendation – Sunitynib
- AW-14. Sunitinib (for GIST). Recommendations and Reasons Committee to Evaluate Drugs (CED), Ministry of Health and Long-Term Care – Ontario Canada 2007.
- AW-15. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium No. 275/06 - sunitinib 50mg capsule (Sutent®).
- AW-16. Rekomendacja Scottish Medicines Consortium No. No. (275/06)- sunitinib, 12.5mg, 25mg, 50mg hard capsules (Sutent®).
- AW-17. Public summary document for Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent®, March 2007
- AW-18. Public summary document, Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base), Sutent®, March 2008
- AW-19. Public summary document Sunitin b malate, capsules, 12.5 mg (base), 25 mg (base) and 50 mg (base), Sutent®, July 2009
- AW-20. TRANSPARENCY COMMITTEE OPINION SUTENT 12.5 mg, capsule 25 mg, capsule 50 mg, capsule; 20 September 2006
- AW-21. February 2007: PTAC minutes for web publishing
- AW-22. Pismo Prezesa NFZ z dnia 16 sierpnia 2010.
- AW-23. [REDACTED] Sunitin b w terapii II rzutu zaawansowanego nowotworu mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analiza efektywności klinicznej. Warszawa 2006. (dokument niepublikowany). **Sformatowano: Wyróżnienie**
- AW-24. Demetri GD i wsp. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomized control trial. The Lancet; Oct 14-Oct 20, 2006.

AW-25. Formularz zgodności z wytycznymi AOTM.

AW-26. Schöffski P, Huang X, Casali PG i wsp. Phase III Trial of Sunitinib in Imatinib-resistant/intolerant GIST with Novel Statistical Analysis of Long-term Survival to Account for Crossover. ESMO 2008, 13:45–15:15, September 15, 2008

AW-27. Sunitinib w terapii II rzutu zaawansowanego nowotworu mezenchymalnego podścieliska

Sformatowano: Wyróżnienie

AW-28. „Sunitinib w terapii II rzutu zaawansowanego GIST”
Analiza wpływu na budżet NFZ. Warszawa 2009 (dokument niepublikowany).

Sformatowano: Wyróżnienie

Sformatowano: Wyróżnienie

AW-29. Prescrire International. Sunitinib. August 2007. Vol. 16 N 90