



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 68/21/2010 z dnia 4 października 2010r.  
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo  
zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków  
realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie nowotworów  
podścieliska przewodu pokarmowego  
przy wykorzystaniu produktu leczniczego Sutent® (sunitynibu)  
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego  
Narodowego Funduszu Zdrowia”**

Rada Konsultacyjna uważa za zasadne dalsze finansowanie świadczenia „leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Sutent® (sunitynib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, przez okres dwóch lat, pod warunkiem istotnego obniżenia kosztów terapii oraz rozważeniu mechanizmu podziału ryzyka.

**Uzasadnienie stanowiska**

Rada uznała, że sunitynib jest skutecznym lekiem stosowanym w II rzucie chemioterapii nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego, ale brak jeszcze ostatecznych danych dotyczących wymiaru uzyskiwanego efektu klinicznego, wobec czego powinien być finansowany ze środków publicznych przez próbny okres dwóch lat. Ponadto, Rada uważa,

że koszty stosowania sunitynibu w tym wskazaniu są bardzo wysokie i powinny być obniżone w dowolnym mechanizmie podziału ryzyka. Rada uważa jednocześnie, że aktualna forma finansowania leczenia nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego przy wykorzystaniu produktu leczniczego Sutent® (terapeutyczny program zdrowotny NFZ) jest właściwa, gdyż pozwala na sprecyzowanie kryteriów kwalifikacji i dyskwalifikacji chorych z leczenia oraz nadzór nad realizacją świadczenia.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-197/GB/10) z dnia 1 lutego 2010r.

**Problem zdrowotny**

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumors, GIST) są grupą nowotworów wywodzących się przypuszczalnie z komórek śródmiąższowych Cajala. Guzy te występują pierwotnie w przewodzie pokarmowym (żołądek, jelito cienkie),



ale spotykane są również w przestrzeni zaotrzewnowej i miednicy mniejszej. Ich wspólną cechą jest ekspresja cząsteczek białka błonowego CD117, zidentyfikowanych jako receptory kinazy tyrozynowej (KIT) i stanowiących białkowy produkt protoonkogenu c-kit.<sup>1</sup>

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 10cm. GIST w 20-30% posiada cechy nowotworu złośliwego.<sup>1</sup>

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, 4–1,6/100tys/rok.<sup>2</sup>

### **Obecny standard kliniczny**

Postępowaniem z wyboru w GIST jest leczenie operacyjne (resekcja). W przypadku raka nieoperacyjnego lub nawrotu choroby po resekcji zalecenie jest leczenie imatynibem 400mg/d, w przypadku progresji dawkę zwiększa się do 800 mg/d. W drugim rzucie leczenia chemioterapeutycznego stosuje się sunitynib.<sup>2</sup>

### **Opis świadczenia**

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 z przerzutami, zmniejszając tym samym nasilenie wymienionych zjawisk. Sunitynib hamuje dodatkowo inne rodzaje receptorów, m.in.: receptory płytkowego czynnika wzrostu, receptory czynników wzrostu śródbłonna naczyńniowego, receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii.<sup>3</sup>

Sunitynib zarejestrowany jest w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych lub z przerzutami po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję oraz w leczeniu zaawansowanego raka nerki lub raka z przerzutami (ang. metastatic renal cell cancer – MRCC). Oceniany wiosek dotyczył jedynie pierwszego wskazania.<sup>3,4</sup>

W ramach odpowiedniego TPZ, sunitynib stosuje się w następujących sytuacjach:

- rozpoznanie mięsaka podścieliska 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 imatynibu (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 50mg 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 12,5mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji lub przedłużać przerwę w przyjmowaniu leku. Dawka dobową nie powinna być mniejsza niż 25mg.

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  $\geq 3$  (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.<sup>5</sup>

Sunitynib we wnioskowanym wskazaniu był już przedmiotem obrad Rady Konsultacyjnej i uzyskał negatywną rekomendację w sprawie finansowania ze środków publicznych.<sup>6</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Analiza efektywności klinicznej obejmowała jedno badanie RCT III fazy porównujące sunitynib do najlepszej terapii wspomagającej (BSC) w populacji pacjentów nieskutecznie leczonych imatynibem. Po przeprowadzeniu analizy śródkresowej, badanie odślepiono i umożliwiono pacjentom z grupy placebo przejście do grupy sunitynibu.

W czasie analizy śródkresowej, stwierdzono istotne wydłużenie czasu przeżycia bez progresji w grupie leczonej sunitynibem: mediana 24,1 vs. 6,0mies., HR 0,33 (95%CI: 0,24-0,47). Okresie obserwacji był zbyt krótki żeby oszacować wpływ na przeżycie ogólne pacjentów.<sup>4</sup>

Wyniki analizy ostatecznej nie zostały jeszcze opublikowane w prasie fachowej w postaci pełnego artykułu.<sup>4</sup>

Nie jest jasne, czy przeprowadzono badania jakości życia pacjentów leczonych sunitynibem.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Zgodnie z ChPL, do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem należały: uczucie zmęczenia, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, objawy dyspeptyczne, wymioty, zaburzenia smaku), przebarwienia skórne, anoreksja.<sup>3</sup>

Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem sunitynibem 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%).<sup>3</sup>

W czasie przeprowadzonej analizy śródkresowej, działania niepożądane wystąpiły u 83% pacjentów leczonych sunitynibem oraz u 59% otrzymujących BSC a poważne działania niepożądane wystąpiły w analogicznych grupach u 20% i 5% pacjentów. Do najczęściej

obserwowanych w grupie sunitynibu należały: niedokrwistość, leukopenia, neutropenia, limfopenia i trombocytopenia.<sup>4</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna obejmowała analizę kosztów-efektywności oraz kosztów-użyteczności, opartą na wynikach analizy efektywności klinicznej. Wykazano, że stosowanie sunitynibu zamiast BSC wiąże się z ICER ok. 170tys złotych/LYG i ICUR ok. 250tys złotych/QALY. Wyniki analizy były wrażliwe przede wszystkim na koszty sunitynibu oraz długości trwania terapii.<sup>4</sup>

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego wykazała, że finansowanie sunitynibu w ramach odpowiedniego TPZ w II rzucie leczenia chorych z GIST wiązałoby się z dodatkowymi kosztami rzędu 1,67; 2,4 i 2,94mln złotych w kolejnych latach trwania TPZ.<sup>4</sup>

NICE, SMC i PBAC rekomendują finansowanie sunitynibu w leczeniu GIST pod warunkiem wykorzystania różnych mechanizmów obniżenia kosztów terapii.<sup>7, 8, 9</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada podjęła decyzję jak na wstępie.

### **Piśmiennictwo:**

1. A. Szczeklik i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Wytyczne Polskiej Unii Onkologii „Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)”
3. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent
4. Materiały dostarczone przez Producenta
5. 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
6. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej dotycząca finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) z dnia 20 grudnia 2007
7. NICE TAG 179 Sunitinib for the treatment of gastrointestinal stromal tumours. September 2009
8. SMC Resubmission. Sunitinib, 12.5mg, 25mg, 50mg hard capsules (Sutent®) Pfizer Ltd. No. (275/06) 09 October 2009
9. PBAC PBS Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg (base), 25 mg (base) and 50 mg (base), Sutent®, July 2009