

Rekomendacja Rady Konsultacyjnej  
dotycząca finansowania  
**sunitynibu (Sutent<sup>®</sup>)**  
w leczeniu **nowotworów podścieliskowych**  
**przewodu pokarmowego (GIST)**

**Tryb przygotowania rekomendacji.**

Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM dotyczące finansowania ze środków publicznych leku sunitynib (Sutent<sup>®</sup>) w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przyjęto na posiedzeniu Rady w dniu 20 grudnia 2007 r. Całość oceny podjęta została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia, w związku z wnioskiem skierowanym do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia o uruchomienie programu terapeutycznego.

**Problem zdrowotny i interwencja lecznicza**

Guzy podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST) są rodzajem nowotworu tkanki mezenchymalnej - mięsakiem żołądka i jelit, charakteryzującym się niekontrolowanym rozplemieniem komórek tkanki podporowej tych narządów. Choć są najczęstszymi nowotworami mezenchymalnymi, występują stosunkowo rzadko i stanowią zaledwie około 1% wszystkich guzów nowotworowych przewodu pokarmowego [1].

Sunitynib jest jednym z inhibitorów enzymu zwanego kinazą białkową, który znajduje się w niektórych receptorach powierzchniowych komórek nowotworowych, takich jak np. receptory czynnika komórek pnia „KIT” na powierzchni komórek GIST, gdzie biorą udział we wzroście i rozprzestrzenianiu się komórek nowotworowych.[2]

Preparat Sutent<sup>®</sup> jest zarejestrowany do leczenia GIST nieoperacyjnych i/lub z przerzutami przy niepowodzeniu terapii imatynibem wynikającym z oporności na niego lub nietolerancji. Zarejestrowany jest też do leczenia zaawansowanego raka nerki i/lub raka nerki z przerzutami (MRCC).[2] Finansowanie sunitynibu w tym ostatnim wskazaniu nie było rozważane przy opracowaniu niniejszej rekomendacji.

Sutent<sup>®</sup> występuje w postaci twardych kapsułek zawierających 12,5 mg sunitynibu. Zalecana dawka wynosi 50 mg doustnie raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co w sumie stanowi pełny cykl 6 tygodni.

**Rekomendacja**

Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia<sup>1</sup> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych **rekomenduje niefinansowanie** ze środków publicznych stosowania sunitynibu w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) przy wnioskowanej cenie.

---

<sup>1</sup> Podstawa: Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych. Jej zadaniem jest przygotowywanie rekomendacji dla Ministra Zdrowia dotyczących finansowania technologii medycznych ze środków publicznych

### Uzasadnienie rekomendacji

1. Sunitynib jest skuteczny w leczeniu pacjentów, u których w trakcie terapii imatynibem stwierdzono progresję choroby.
2. Przy stosowaniu Sutentu<sup>®</sup> zamiast leczenia paliatywnego u pacjentów z GIST, którzy nie odpowiadają lub wykazują nietolerancję na leczenie imatynibem, koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG), dodatkowego roku bez progresji (PFLYG) i dodatkowego roku życia w pełnej jakości (QALY) zdecydowanie przekraczają próg kosztów efektywności rekomendowany przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) tj. wartość trzykrotnego PKB *per capita*.

### Wyjaśnienie uzasadnienia

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa sunitynibu (w porównaniu z leczeniem paliatywnym) opiera się na wynikach jednego badania z udziałem 312 pacjentów.[3] Badanie to jest randomizowaną próbą kliniczną z podwójnym zaślepieniem i uzyskało maksymalną ocenę jakości w skali Jadad. Pacjenci przyjmujący sunitynib mieli o 67% mniejsze ryzyko progresji ocenianej wg kryteriów RECIST [HR = 0,33 (95%CI 0,24 do 0,47)], również o 67% mniejsze ryzyko wystąpienia progresji [HR = 0,33 (95%CI 0,24 do 0,47)] i o 51% mniejsze ryzyko wystąpienia zgonu niż pacjenci w grupie kontrolnej [HR = 0,49 (95%CI 0,29 do 0,83)]. Pacjenci przyjmujący sunitynib przeżywali 27,3 tygodnia (mediana) bez progresji guza wg kryteriów RECIST w porównaniu z medianą 6,4 tygodni w grupie kontrolnej. Natomiast mediany przeżycia bez progresji choroby wynosiły odpowiednio 24,1 tygodni i 6,0 tygodni.

W ocenianym badaniu w razie progresji choroby pacjentom umożliwiono przechodzenie do leczenia sunitynibem w dalszej, niezaselepionej już fazie badania. Skorzystało z tej możliwości 9% pacjentów z grupy otrzymującej w fazie zaślepienia sunitynib i 56% chorych z grupy kontrolnej. Z tych powodów wyniki przeżycia całkowitego dla populacji zestawionych zgodnie z intencją leczenia (czyli w analizie ITT) mogą zaniżać efekt zdrowotny sunitynibu, zbliżając go do placebo.

Poważne działania niepożądane wystąpiły u 20% pacjentów w grupie leczonej sunitynibem i u 5% w grupie kontrolnej. Inne parametry bezpieczeństwa podano dla wyższych stopni ciężkości schorzenia tj. 3 i 4. Ryzyko wystąpienia neutropenii w grupie leczonej sunitynibem było prawie 5-krotnie wyższe niż w grupie kontrolnej [OR = 4,98 (95%CI 1,91 do 12,99)] przy czym na 10 leczonych sunitynibem, u jednego wystąpiła neutropenia [NNH = 10 (95%CI 8 do 17)]. Ryzyko wystąpienia trombocytopenii w grupie leczonej sunitynibem było ponad 4,5 razy wyższe niż w grupie kontrolnej [OR = 4,69 (95%CI 1,15 do 19,07)] i na 25 pacjentów leczonych sunitynibem przypadał jeden dodatkowy przypadek trombocytopenii [NNH = 25 (95%CI 3 do 100)]. Ryzyko wystąpienia zespołu ręka-stopa w grupie leczonej sunitynibem było ponad 4,5 razy wyższe niż w grupie kontrolnej [OR = 4,69 (95%CI 1,15 do 19,07)] i na 25 pacjentów leczonych sunitynibem u jednego wystąpił dodatkowy przypadek zespołu ręka-stopa [NNH = 25 (95%CI 13 do 100)].

Stosując Sutent<sup>®</sup> zamiast leczenia paliatywnego u pacjentów z GIST, którzy nie odpowiadają na leczenie imatynibem lub wykazują nietolerancję imatynibu, uzyskanie jednego dodatkowego roku:

- przeżycia (LYG) kosztuje **241 308 PLN**, [4]
- przeżycia bez progresji (PFLYG) kosztuje **280 982 PLN**, [4]
- życia w pełnej jakości (QALY) kosztuje **370 990 PLN**. [5]

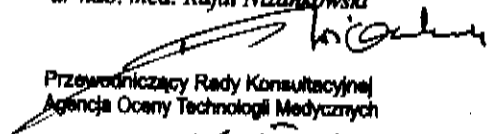
### Dodatkowe uwagi

Zgodnie z rekomendacjami WHO zastosowanymi w analizach WHO-CHOICE próg kosztów efektywności (powyżej którego technologia uważana jest za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie dostępnych danych z 2006 r. dotyczących PKB i liczby ludności Polski wynosi 83 239 PLN/QALY.[6]

Docelowa grupa, której zdaniem wnioskodawcy należałoby zaoferować leczenie sunitynibem zdefiniowana została jako pacjenci z GIST, którzy nie odpowiedzieli na leczenie imatynibem lub nie tolerują imatynibu. Liczebność tej grupy oszacowana została na 40 osób. Całkowity roczny koszt finansowania przez NFZ leczenia tej grupy Sutentem® w II rzucie GIST po niepowodzeniu terapii imatynibem oszacowano na 3 634 400 PLN.[7]

Ponieważ stosowanie sunitynibu w terapii II rzutu GIST po niepowodzeniu leczenia imatynibem jest terapią skuteczną, ale kosztowo nieefektywną, Rada Konsultacyjna uznaje, że prawdopodobna jest jej pozytywna rekomendacja w przypadku takiego obniżenia ceny leku lub zmiany zasad płatności aby koszt uzyskania efektów zdrowotnych mieścił się poniżej progu rekomendowanego przez WHO.

*dr hab. med. Rafał Nizankowski*

  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej  
Agencja Oceny Technologii Medycznych  
11. IV. 2008

### Bibliografia

- [1] Zaniewski M, Smyła Z, Piekorz P, wsp. Podścieliskowe guzy przewodu pokarmowego (GIST). Chirurgia Polska. 2004;6(4):253-9.
- [2] EMEA. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent. [cited 2007]; dostępne na <http://emea.eu.int>
- [3] Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR, Blackstein ME, Shah MH, Verweij J, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. Lancet. 2006 Oct 14;368(9544):1329-38.
- [4] Niewada M, Macioch T, Remák E. Sunitinib w terapii II rzutu zaawansowanego nowotworu mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kosztów efektywności. Warszawa 2006.
- [5] obliczone przez analityków AOTM na podstawie Niewada M, Macioch T, Remák E. Sunitinib w terapii II rzutu zaawansowanego nowotworu mezenchymalnego podścieliska przewodu pokarmowego (GIST). Analiza kosztów efektywności. Warszawa 2006.
- [6] WHO-CHOICE. [cited 2008 3 stycznia]; dostępne na [http://www.who.int/choice/costs/CER\\_levels/en/index.html](http://www.who.int/choice/costs/CER_levels/en/index.html)
- [7] Niewada M, Macioch T. Analiza wpływu na budżet NFZ programu terapii II rzutu GIST po wcześniejszym niepowodzeniu terapii imatynibem przy zastosowaniu sunitynibu. Warszawa 2006.