



## Rekomendacja nr 47/2011

### Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

### z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib”

**Prezes Agencji rekomenduje** usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.

#### Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej<sup>1</sup>, iż zasadne jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Jednocześnie Prezes wskazuje na zasadność umieszczenia świadczenia „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w nowym programie zdrowotnym Narodowego Funduszu Zdrowia.

Skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki została potwierdzona w dodatkowych danych, które pojawiły się od dnia wydania poprzedniego stanowiska w sprawie finansowania sunitynibu ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dzięki usunięciu przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie możliwa kwalifikacja tego świadczenia do nowego programu zdrowotnego leczenia raka nerki. Nowy program stosuje bardziej spójne kryteria kwalifikacji pacjentów oraz oferuje lepszy wybór optymalnego sposobu leczenia.

#### **Problem zdrowotny**

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W 2008 r. zanotowano 4164 zachorowań (2469 u mężczyzn, 1695 u kobiet) i 2563 zgonów (1574 mężczyzn, 989 kobiet) z powodu raka nerki. Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o badanie histologiczne. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (w tym rak jasnokomórkowy), rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej.<sup>2</sup>

U około 25-40% chorych rak nerki rozpoznawany jest w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Niemal u 1/3 chorych w chwili rozpoznania stwierdza się objawowe przerzuty, a u prawie połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania. Obserwowany trend w kierunku poprawy przeżycia chorych jest wyraźnie związany z niższymi stopniami zaawansowania (50–90% przeżyć 5-letnich w przypadku choroby ograniczonej miejscowo, natomiast w grupie z przerzutami odległymi 0–13%).<sup>2</sup>

Zidentyfikowano niektóre czynniki etiologiczne związane z większym ryzykiem rozwoju raka nerki, do których zalicza się palenie tytoniu, otyłość (zwłaszcza u kobiet), obciążenie genetyczne, zespół von Hippel-Lindau (VHL) oraz ekspozycja na garbniki, produkty ropy naftowej i jej pochodnych,



metale ciężkie (np. kadm) i trójchloroetylen, a także zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu ich przewlekłej niewydolności.<sup>2</sup>

Klasyfikację zaawansowania klinicznego odzwierciedla klasyfikacja TNM z 2002 roku, natomiast stopień zaawansowania klinicznego ocenia się na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Robsona w 1969 roku.<sup>2</sup>

Autorzy analizy przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, zaktualizowanej na 2008 rok, oszacowali wielkość populacji otrzymującej w programie sunitynib w terapii mRCC (zaawansowany rak nerki z przerzutami) na ■■■ osób w I linii leczenia oraz ■■■ osoby w II linii leczenia w 2007 roku. Biorąc pod uwagę historyczny charakter tego oszacowania oraz niedostarczenie przez podmiot odpowiedzialny aktualnego oszacowania wielkości przedmiotowej populacji, analitycy AOTM uwzględniając przyjęte przez autorów analizy założenia dotyczące powyższych parametrów i aktualne dane KRN (za lata 1999-2008) wyliczyli wielkość tej populacji w latach 2011-2013 na 112-115 osób.<sup>2</sup>

Uzyskano opinię NFZ dotyczącą programu terapeutycznego leczenia raka nerki, w której przedstawiono wielkość populacji leczonej substancją sunitynib we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w latach 2009-2010. W roku 2009 pacjentów leczonych sunitynibem w programie Chemioterapia niestandardowa było ■■■ osób, w obecnym programie leczenia raka nerki – ■■■. W roku 2010 pacjentów leczonych sunitynibem w programie Chemioterapia niestandardowa było ■■■ osób, w obecnym programie leczenia raka nerki – ■■■ osób. Wielkość populacji możliwej do zakwalifikowania do pierwszorazowego leczenia sunitynibem oraz pazopanibem NFZ oszacował na około ■■■ osoby (sunitynib – około ■■■ pacjentów, pazopanib – około ■■■ pacjentów), natomiast docelową wielkość populacji możliwą do objęcia leczeniem w ramach proponowanego terapeutycznego programu zdrowotnego oszacowano na maksymalnie około ■■■ osób.<sup>2</sup>

Do skutków następstw choroby i stanu zdrowia należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie/choroba, obniżenie jakości życia. Świadczenie wpłynie na zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu nowotworów złośliwych oraz zapobiega przedwczesnemu zgonowi.<sup>2</sup>

### **Aktualnie obowiązująca praktyka kliniczna**

Wyleczenie chorych na raka nerki jest możliwe na drodze radykalnego leczenia chirurgicznego (zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, 2009 r.). Wyleczalność zależy od stopnia zaawansowania choroby. Standardowym postępowaniem jest radykalna nefrektomia. Leczenie oszczędzające (resekcja samej zmiany z pozostawieniem zdrowego miększu nerki) można rozważać w przypadku guza o średnicy poniżej 4 cm, nowotworu jedynej nerki lub jedynej czynnej nerki. Zaleca się wykonywanie adrenalectomii (szczególnie w przypadku raka górnej części lub całej nerki), natomiast znaczenie limfadenektomii (poza jej wartością diagnostyczną) dla przeżycia chorych nie jest jednoznaczne. Nefrektomię paliatywną można proponować chorym w przypadku uciążliwych objawów (masywny krwiomocz, bóle, zespoły uciskowe) lub w ramach pierwszego etapu skojarzonego leczenia przed wdrożeniem immunochemioterapii. W przypadku pierwotnej obecności pojedynczego przerzutu (możliwego do wycięcia) można rozważać nefrektomię i chirurgiczne usunięcie przerzutu. U 20–50% po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu (zwykle w ciągu 3 lat po nefrektomii), najczęściej w postaci przerzutów do płuc. Radioterapia uzupełniająca nie znalazła rutynowego zastosowania u chorych na raka nerkowokomórkowego. Wykorzystuje się ją w ramach postępowania paliatywnego (lokalne napromienienie w bólu kostnym niereagującym na postępowanie farmakologiczne lub w zagrożeniu złamaniem patologicznym).<sup>2</sup>

Leczenie w stadium zaawansowanym

Farmakologiczne leczenie raka nerki w stadium zaawansowanym można rozważać przede wszystkim w przypadku, gdy nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefektomia), rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego, wydolność ważnych układów jest zachowana i utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności, istnieje możliwość oceny odpowiedzi

na leczenie (zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii, 2009 r.).<sup>2</sup>

Rutynowe stosowanie konwencjonalnej chemioterapii nie jest celowe wobec niskich wskaźników odpowiedzi w przypadku stosowania pojedynczych leków lub wielolekowych schematów oraz wskaźników przeżycia, które są podobne do uzyskiwanych podczas postępowania objawowego. Chemioterapia jest wskazana jedynie w przypadku szczególnych typów histologicznych raka nerkowokomórkowego (rak kanalka zbiorczego i rak mięsakowaty).<sup>2</sup>

Nadal nie istnieją jednak obiektywne czynniki predykcyjne o potwierdzonej wartości w przypadku terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC. Należy podkreślić, że także kryteria prognostyczne według MSKCC zostały stworzone w okresie stosowania immunoterapii i chemioterapii, a ich wykorzystanie w odniesieniu do leczenia ukierunkowanego molekularnie nie jest optymalne. Niezbędne staje się opracowanie nowych kryteriów prognostycznych na podstawie czynników demograficzno-klinicznych oraz w przyszłości również z genetycznych i molekularnych. Istotnym zagadnieniem klinicznym pozostaje również odmienny profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie, który wymusza ściśle nadzorowanie przebiegu terapii oraz odpowiednią profilaktykę i leczenie powikłań.<sup>2</sup>

Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja, 2010

Opracowanie dotyczy wyłącznie rozpoznania raka jasnokomórkowego.

Niezależnie od immunogenności RCC (szczególnie typ jasnokomórkowy) skuteczność immunoterapii cytokinami (interleukina 2 lub/i interferon a) w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RCC pozostaje niewielka. W ostatnich latach przedstawiono wyniki badań, które rozszerzyły możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym (drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych — sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz przeciwciało monoklonalne — bewacyzumab) lub inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus). Wymienione leki pojedynczo stosowane nie pozwalają obecnie bardzo znacząco wydłużyć całkowitego czasu przeżycia chorych, co uzasadnia próby sekwencyjnego lub łącznego podawania.<sup>2</sup>

Postępowanie u chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu ma charakter głęboko paliatywny, ponieważ mediana czasu przeżycia całkowitego chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesiące. Ze względu na znaczne zaawansowanie nowotworu i wiążącą się z tym głęboką immunosupresję immunoterapia jest całkowicie nieuzasadniona. W rutynowym postępowaniu w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem można jedynie rozważyć zastosowanie temsyrolimusu. Wartości innego inhibitora mTOR (ewerolimus) u chorych z grupy niekorzystnego rokowania dotychczas nie ustalono. Poziom uzasadnienia dla podawania sunitynibu i innych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii (interferon a lub/i interleukina 2) w populacji o niekorzystnym rokowaniu jest niewystarczający.<sup>2</sup>

Do niedawna możliwości drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC były ograniczone, a próby użycia chemioterapii po wcześniejszym stosowaniu cytokin nie miały racjonalnego uzasadnienia (brak przekonującej aktywności leków cytotoksycznych). Wprowadzenie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sorafenib, pazopanib) oraz inhibitorów kinazy mTOR (ewerolimus) przyniosło zmianę wytycznych i obecnie zastosowanie wymienionych leków można rozważyć w ramach drugiej linii leczenia (informacje na temat wartości sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu cytokin lub bewacyzumabu pochodzą jedynie z badań bez losowego doboru chorych).<sup>2</sup>

Jako komparator w analizie efektywności klinicznej wybrano interferon alfa (IFN $\alpha$ ) (jako jedyny porównywany bezpośrednio z sunitynibem w próbach klinicznych III fazy w dacie realizacji analizy efektywności klinicznej). W analizie kosztów-efektywności – interferon alfa i interleukina-2 (IL-2) (jako równolegle stosowane obecnie sposoby leczenia; wykorzystano dane z badania typu RCT

porównującego IFN $\alpha$  z IL-2; wobec niepełnych danych nt. IL-2 poczyniono w ich kwestii pewne założenia). Dostępne są też inne leki, określane wspólnym mianem terapii celowanych. Pazopanib, sorafenib, bewacizumab, i ewerolimus nie zostały włączone do analiz przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny.<sup>2</sup>

### Opis wnioskowanego świadczenia

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (RTK), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (ang. RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.<sup>2</sup>

Temat dotyczący zasadności finansowania preparatu sunitynib w leczeniu raka nerki przedstawiany był dotychczas Radzie Konsultacyjnej trzykrotnie. Dwie pierwsze rekomendacje Rady były negatywne, ostatnia rekomendacja z 2009 roku była rekomendacją. Obecnie sunitynib we wskazaniu leczenia raka nerki finansowany jest w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki oraz w ramach chemioterapii niestandardowej (jedynie kontynuacja leczenia).<sup>2</sup>

Zgodnie z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych sunitynib jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki w terapeutycznym programie zdrowotnym. Ponadto substancja czynna sunitynib jest także finansowana w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C64 jedynie w ramach kontynuacji leczenia.<sup>2</sup>

Przedmiotowe zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych (program terapeutyczny leczenia raka nerki preparatem sunitinib (Sutent®)).<sup>2</sup>

### Efektywność kliniczna

Ocena analizy efektywności klinicznej przekazanej przez podmiot odpowiedzialny nie uległa zmianie od czasu prac nad pierwszym wnioskiem (kwiecień 2008 r.).<sup>2</sup>

Efektywność kliniczną w analizach oceniono na podstawie wyników jedynej dostępnej publikacji z kontrolowanego badania porównującego stosowanie sunitynibu i interferonu alfa (IFN $\alpha$ ) (Motzer 2007). Oprócz oceny wyników wykonanej przez badaczy (dane dla 747 chorych), wyniki leczenia oceniał również niezależny ośrodek radiologiczny (dane dla 662 chorych). Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był czas przeżycia bez progresji choroby, drugorzędowymi – czas ogólnego przeżycia, wskaźnik odpowiedzi na leczenie (ocenianej kryteriami RECIST), efekty leczenia w ocenie chorych (jakość życia oceniana kwestionariuszami FACT-G, FCSI), bezpieczeństwo i tolerancja leczenia wg kryteriów NCI-CTC.<sup>2</sup>

Mediana przeżycia bez progresji (progression free survival, PFS, pierwszorzędowny punkt końcowy) wyniosła 11 mies. w przypadku sunitynibu (95%CI: 10-12) i 5 mies. dla IFN $\alpha$  (95%CI: 4-6) – HR=0,415; 95%CI: 0,320-0,539; p<0,001. Choroba była stabilna u 48% pacjentów otrzymujących sunitynib i 49% otrzymujących IFN $\alpha$ . Progresja choroby wystąpiła u 21% leczonych sunitynibem i 45% leczonych IFN $\alpha$ . W publikacji Motzer 2009 przedstawiono ostateczne wyniki dla porównania sunitynibu z IFN $\alpha$ : 11 mies. w przypadku sunitynibu (95%CI: 11-13) i 5 mies. dla IFN $\alpha$  (95%CI: 4-6) – HR=0,539; 95%CI: 0,451-0,643; p<0,001).<sup>2</sup>

Odpowiedź guza na leczenie (drugorzędowy punkt końcowy), ocenianą wg kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors) stwierdzono u 31% (95%CI 26-36%) pacjentów leczonych sunitynibem i 6% leczonych IFN $\alpha$  (95%CI 4-9%; p<0,001).<sup>2</sup>

Jakość życia (drugorzędowy punkt końcowy) oceniana przy użyciu FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy General Scale) i FKSİ (Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index) była istotnie wyższa w grupie leczonej sunitynibem ( $p < 0,001$ ). FACT-G: 82,34 w grupie sunitynibu vs 76,76 w grupie IFN $\alpha$ ;  $p < 0,001$ ; FKSİ (total score): 45,34 w grupie sunitynibu vs 42,07 w grupie IFN $\alpha$ ;  $p < 0,001$ ; FKSİ podskala objawów zależnych od choroby (Disease Related Symptoms subscale, FKSİ-DRS) 29,36 w grupie sunitynibu vs 27,37 w grupie IFN $\alpha$ ;  $p < 0,001$  (brak danych na temat 95%CI). Publikacja z 2010 roku raportująca ostateczne wyniki badania Motzer 2007 dotyczące jakości życia związanej z zastosowaniem sunitynibu w porównaniu do IFN $\alpha$  potwierdziła istotną statystycznie przewagę sunitynibu dla powyższych punktów końcowych. Wyniki przedstawione w 2010 roku wynoszą: FACT-G: 80,49 w grupie sunitynibu vs 73,88 w grupie IFN $\alpha$ , różnica: 6,62;  $p < 0,0001$ ; FKSİ-15 (total score): 45,47 w grupie sunitynibu vs 41,41 w grupie IFN $\alpha$ ; różnica: 4,06;  $p < 0,0001$ ; FKSİ podskala objawów zależnych od choroby (Disease Related Symptoms subscale, FKSİ-DRS) 29,90 w grupie sunitynibu vs 27,53 w grupie IFN $\alpha$ ; różnica: 2,36;  $p < 0,001$ . Zaznaczyć należy, iż różnice pomiędzy grupami w odniesieniu do FKSİ-15, jak i FKSİ-DRS przekroczyły dolną (a nie górną) wartość przedziału MID (minimal important difference, najmniejsza istotna różnica), dla FKSİ-DRS wynoszącą 2 (MID: 2-3), a dla FKSİ-15 3 (MID: 3-5) punktów (granice MID według publikacji Castellano 2009). Pozostałe wyniki raportowane w 2010 roku związane z jakością życia wyniosły: EQ-5D Index: 0,75 w grupie sunitynibu vs 0,69 w grupie IFN $\alpha$ , różnica: 0,05;  $p = 0,0078$ ; EQ-VAS: 73,95 w grupie sunitynibu vs 66,25 w grupie IFN $\alpha$ , różnica: 7,70;  $p < 0,0001$ .<sup>2</sup>

Ogólnego przeżycia (overall survival, OS, drugorzędowy punkt końcowy) nie można ocenić na podstawie publikacji Motzer2007, bowiem w żadnym z ramion badania w chwili wykonywania analizy nie osiągnięto mediany ogólnego przeżycia. Co więcej, na podstawie wyników planowej analizy pośredniej, ze względów etycznych dopuszczono (luty 2006) możliwość przechodzenia chorych z grupy IFN $\alpha$  do grupy sunitynibu, co miało wpływ na wyniki oceniane wg zasady ITT (intention-to-treat). Na podstawie później opublikowanych danych (niż badanie Motzer 2007) można stwierdzić, że mediana przeżycia ogólnego (OS) mierzona wg ITT (test Wilcoxon bez stratyfikacji): 26,4 mies (95%CI 23,0-32,9) dla sunitynibu vs 21,8 mies (95%CI 17,9-26,9) dla IFN $\alpha$ , HR=0,821 (95%CI 0,673-1,001),  $p(\log\text{-rank})=0,051$  (wyniki dla tej samej populacji przy wykorzystaniu testu log-rank ze stratyfikacją: HR=0,818; 95%CI: 0,669-0,999;  $p=0,049$ ); mediana OS mierzona z ucięciem danych 25 chorych, którzy przeszli z grupy IFN $\alpha$  do sunitynibu: 26,4 mies (95%CI 23,0-32,9) dla sunitynibu vs 20,0 mies (95%CI 17,8-26,9) dla IFN $\alpha$ , HR=0,808 (95%CI 0,661-0,987),  $p(\log\text{rank})= 0,0362$ . Chorzy wypadający z badania na skutek wznowy mogli być dalej leczeni (terapia II rzutu) za pomocą sunitynibu, innego inhibitora angiogenezy, cytokin, inhibitora m-TOR bądź chemioterapii. Na dorocznym kongresie ASCO (American Society of Clinical Oncology) w czerwcu 2008, a następnie w publikacji Motzer 2009 przedstawiono nową analizę OS u chorych, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu. Mediana OS: 28,1 mies (95%CI 19,5-NA) dla sunitynibu vs 14,1 mies (95%CI 9,7-21,1) dla IFN $\alpha$ , HR=0,647 (95%CI 0,483-0,870),  $p(\log\text{-rank})=0,033$ .<sup>2</sup>

W ocenie NICE zakwestionowano poprawność metodologiczną analizy chorych nieotrzymujących dodatkowego leczenia z uwagi na fakt, że zawierała ona dane niespełna połowy chorych (z początkowych 375 w przydzielonych losowo do każdej z grup, 193 z grupy sunitynibu i 162 z grupy IFN $\alpha$ ) dobranych ze względu na brak progresji choroby, co podważa zasady randomizacji.<sup>2</sup>

Informacje z innych źródeł

W lutym 2009 Cancer opublikował artykuł stanowiący opracowanie danych z rejestru chorych na mRCC w kanadyjskiej prowincji British Columbia z okresu styczeń 2000-wrzesień 2007. Rejestr powstał w roku 2000, gdy standardem w leczeniu zaawansowanego raka nerki był IFN $\alpha$ . W październiku 2005 r. nowe wytyczne kliniczne BC Cancer Agency narzuciły konieczność stosowania sunitynibu jako standardu referencyjnego. W publikacji porównano retrospektywne dane z 5-letniego okresu do X.2005 (IFN $\alpha$ ) i 2-letniego okresu do IX.2007 (sunitynib) nieselekcjonowanych chorych z 4,3-milionowej populacji prowincji, u których zastosowano leczenie tylko jednym z leków (nie włączano chorych, którzy otrzymali sunitynib w leczeniu drugoliniowym). Schemat leczenia był



zgodny ze schematem z badania Motzer2007, włączono chorych kwalifikujących się do leczenia IFN $\alpha$  (n=131) lub sunitynibem (n=69) bez ograniczeń na rokowanie w skali MSKCC (0 – rokowanie korzystne; 3 lub więcej – rokowanie niekorzystne). Grupy nie różniły się istotnie ze względu na wiek, płeć, liczbę przerzutów i czynniki wpływające na rokowanie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,4 mies (0,9-88,6) dla IFN $\alpha$  i 9,9 mies. (1,9-33,4) dla sunitynibu. Stwierdzono istotny statystycznie przyrost OS nie tylko w całej populacji, ale też w grupach o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.<sup>2</sup>

Niezależny ośrodek akademicki wykonał dla NICE raport oceniający efektywność zastosowania w mRCC 4 leków (sunitynib, sorafenib, bewacizumab+interferon alfa, temsirolimus), który został poddany społecznej dyskusji (udostępniony w sierpniu 2008 r.). Dyskusja była szczególnie ożywiona, producent sunitynibu dostarczył w jej trakcie nowe dane dotyczące OS u chorych, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu (przedstawiony w Analizie Weryfikacyjnej z 2008 roku abstrakt konferencyjny). Pod wpływem dyskusji NICE zdecydował się wyłączyć sunitynib w oddzielny raport i podjąć w kwestii jego finansowania decyzję niezależną od dotyczącej pozostałych 3 leków.<sup>2</sup>

W zakresie efektów klinicznych NICE zaakceptował wyniki OS oceniane wg ITT (26,4 mies. dla sunitynibu vs 21,8 mies dla IFN $\alpha$ , HR=0,821) oraz mierzone z ucięciem danych chorych przechodzących z grupy IFN $\alpha$  do sunitynibu (n=25; 26,4 mies dla sunitynibu vs 20,0 mies. dla IFN $\alpha$ , HR=0,808), zakwestionował natomiast wiarygodność analizy danych chorych nieotrzymujących dodatkowego leczenia (28,1 mies. dla sunitynibu vs 14,1 mies. dla IFN $\alpha$ ) jako łamiącej randomizację (właściwe podejście: obcięcie danych w chwili włączenia terapii II rzutu. Z tej ostatniej do analiz ekonomicznych postanowiono przyjąć tylko dane dotyczące przeżycia chorych leczonych IFN $\alpha$ .<sup>2</sup>

Niemniej w odpowiedzi na komentarz producenta NICE przedstawił oszacowanie efektów klinicznych oparte na modelu skonstruowanym przez niezależny ośrodek akademicki z użyciem danych z analizy ITT i analizy danych chorych nieleczonych drugorzutowo. Wartości uzyskane kolejno dla scenariusza podstawowego, optymistycznego w horyzoncie całościowym i optymistycznego w horyzoncie 10-letnim: LYG – 0,22; 0,84; 0,86; PFLYG – 0,50; 0,68; 0,69; przyrost QALY – 0,20; 0,64.<sup>2</sup>

W styczniu 2009 opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą (Mills 2009) (spośród pięciu autorów kanadyjskich dwaj współpracujący z producentem) porównujący pośrednio cztery leki ze wskazaniami do stosowania w mRCC poprzez wspólne komparatory: IFN $\alpha$  i placebo. Analizę oparto na wynikach badań RCT: 3 dla bewacizumabu, 2 dla sorafenibu, 1 dla sunitynibu, 1 dla temsirolimusa. Porównywane leki stosowano w badaniach w terapii I albo II rzutu, pojedynczo lub w terapii łączonej (bewacizumab + IFN $\alpha$ ). Efektywność sunitynibu była największa: HR 0,58 (95%CI: 0,38–0,86, p=<0,001) w porównaniu z sorafenibem i HR 0,75 (95%CI: 0,60–0,93, p=0,001) w porównaniu z bewacizumabem + IFN $\alpha$ .<sup>2</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

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%). 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. Uczucie zmęczenia, nadciśnienie tętnicze i neutropenia były najczęstszymi, związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi o maksymalnym stopniu ciężkości 3 u pacjentów z guzami litymi, a podwyższona aktywność lipazy była najczęstszym działaniem niepożądanym o maksymalnym stopniu ciężkości 4.<sup>3</sup>

Ocena stosowania sunitynibu w analizowanym wskazaniu oceniana była dotychczas trzykrotnie. Podstawą oceny bezpieczeństwa była dostarczona przez podmiot odpowiedzialny analiza efektywności klinicznej „Sunitinib w terapii zaawansowanego raka nerki z przerzutami (mRCC)” z 2007 roku. Przy kolejnych analizach weryfikacyjnych każdorazowo dokonywano uaktualnienia

dostępnych publikacji naukowych. Dodatkowo włączono odnalezione doniesienia naukowe dostępne w maju 2011 roku.<sup>2</sup>

Najczęściej występujące działania niepożądane (stopień 1-4) w trakcie leczenia sunitynibem dotyczyły neutropenii, anemii, trombocytopenii, limfopenii, hipofosfatemii, hiperamylazemii, hiperlipazemii, zmęczenia, biegunki, nudności, zapalenia przyzębia, wymiotów, nadciśnienia, zespołu dłoń-stop, spadku LVEF, gorączki, dreszczy, bólu głowy. Leczenie sunitynibem wiązało się z częstszym występowaniem działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia takich jak: podwyższony poziom lipazy (16% leczonych), neutropenia (11%), trombocytopenia (8%), nadciśnienie (8%), hiperamylazemia, biegunka, zespół dłoń-stop (rumień dłoni i podeszw stop, ang. palmar-plantar erythrodysesthesia), wymioty. Z kolei w grupie leczonej IFN $\alpha$  częściej dochodziło do takich działań niepożądanych 3 lub 4 stopnia nasilenia jak: limfopenia (22%) i zmęczenie (11%). Z powodu działań niepożądanych z badania wycofało się 30 chorych (8%) leczonych sunitynibem i 47 (12,5%) leczonych IFN $\alpha$ .

W analizie wykonanej w trakcie badania Motzer2007 zależna od zdrowia jakość życia, zarówno ogólna (FACT-G), jak i swoista dla choroby (FKSI), była istotnie wyższa w grupie sunitynibu niż IFN $\alpha$ . Zależna od zdrowia jakość życia, zarówno ogólna (FACT-G), jak i swoista dla choroby (FKSI) przekroczyły dolną (a nie górną) wartości przedziału MID (minimal important differenc), dla FKSI wynoszącą 3, a dla FACT-G 5 punktów, co można interpretować jako graniczną istotność kliniczną. Obecnie dostępne są nowsze wyniki bazujące na badaniu Motzer, obejmujące dłuższy okres obserwacji.<sup>2</sup>

#### Informacje z innych źródeł

Poniższe uzupełniające informacje nt. działań niepożądanych pochodzą z rekomendacji w innych państwach dokonanych na podstawie oceny tego samego badania porównującego sunitynib z IFN  $\alpha$ , prawdopodobnie na podstawie pełniejszego opisu jego wyników niż w publikacji Motzer2007.

Przedstawiono profil działań niepożądanych w obu grupach (leczonej sunitynibem i IFN  $\alpha$ ), przy czym należy zauważyć, że mediana dni leczenia sunitynibem była o 37% większa niż IFN  $\alpha$ . Działania niepożądane uznane za związane z leczeniem zanotowano u 357/375 (95.2%) leczonych sunitynibem i u 329/360 (91,4%) leczonych IFN  $\alpha$ , w tym poważne odpowiednio u 116 (31%) i u 79 (22%). W wyniku ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem zmarł 1 chory w grupie sunitynibu i 2 w grupie IFN  $\alpha$ . Działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem zgłaszane przez  $\geq 20\%$  chorych to: działania ogólnoustrojowe (zmęczenie, zaburzenia smaku, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, osłabienie), działania ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, dyspepsja, zapalenie jamy ustnej, wymioty), objawy skórne (zespół dłoń-stop, pokrzywka) i nadciśnienie.<sup>2</sup>

66 chorych spośród 375 (17,6%) w grupie sunitynibu i 18 spośród 360 (5%) w grupie IFN  $\alpha$  zgłosiło co najmniej ciężkie działania niepożądane związane z leczeniem.<sup>2</sup>

#### Incydenty zatorowo-zakrzepowe

Odnaleziono doniesienie naukowe dotyczące analizy występowania przypadków zdarzeń zatorowo-zakrzepowych w trakcie stosowania TKI (sunitynib, sorafenib). Doniesienie naukowe jest przeglądem systematycznym z metaanalizą, mające na celu określenie częstości występowania ryzyka względnego związanego ze stosowaniem sunitynibu i sorafenibu (w leczeniu różnego rodzaju nowotworów, w tym RCC). Do metaanalizy włączono badania fazy II, III oraz programy rozszerzonego dostępu. Częstość występowania ATE (arterial thrombosis) w grupie sunitynibu i sorafenibu 1,4 % (95% CI: 1,2% - 1,6%), w grupie sunitynibu : 1,3 % (95% CI: 1 % - 1,6%), a w grupie sorafenibu: 1,7 % (95% CI: 1,1 % - 2,4 %). Przedstawiono także wynik ryzyka względnego wystąpienia ATE w grupie: leczonej sunitynibem bądź sorafenibem do grupy kontrolnej (placebo) (RR = 3,03; 95% CI: 1,25 - 7,37; P=0,015), leczonej sunitynibem do grupy kontrolnej (placebo) (RR = 2,39; 95% CI: 0,25 - 49,4) leczonej sorafenibem do grupy kontrolnej (placebo) (RR = 3,1; 95% CI: 1,22 - 7,85). Różnice dwóch ostatnich wyników nie były istotne statystycznie (P=0,89).<sup>2</sup>

W dokumencie FDA zatwierdzającym sunitynib do stosowania (zaktualizowanym w 2010 roku) zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia: hepatotoksyczności, krwawienia i incydentów zatorowości, nadciśnienia, dysfunkcji lewej komory, wydłużenie odstępu QT w trakcie stosowania sunitynibu.<sup>2</sup>

Badanie rozszerzonego dostępu: analitycy AOTM odnaleźli publikację dotyczącą stosowania sunitynibu w mRCC w badaniu rozszerzonego dostępu. Jest to badanie niezaślepienie, do którego włączono 4371 pacjentów. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności w populacji pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do dotychczasowych badań II i III fazy (włączano m. in. pacjentów z wszystkimi rodzajami mRCC). Mediana ilości cykli terapii wynosiła 5, mediana obserwacji 11,6 miesiąca. Najczęstsze powody braku kontynuowania leczenia: brak skuteczności leczenia 27% (n=1168), działania niepożądane 8% (n=362), wycofanie zgody 6% (n=362). Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem: biegunka 44% (n=1936), zmęczenie 37% (n=1606), nudności 34% (n=1469), zapalenie błon śluzowych 28% (n=1240), trombocytopenia 22% (n=949), anemia 15% (n=669), neutropenia 15% (n=662). Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane w stopniu 3 i 4: zmęczenie 8% (n=344), trombocytopenia 8% (n=338), zespół dłoni-stopu 6% (n=266), astenia 6% (n=272), neutropenia 6% (n=266), biegunka 5% (n=202), nadciśnienie 5% (n=223) Według autorów uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że u pacjentów dłużej leczonych obserwuje się większą częstość występowania działań niepożądanych.<sup>2</sup>

Porównanie pośrednie zastosowania pazopanibu w I rzucie terapii mRCC w porównaniu z sunitynibem: odnaleziono doniesienie naukowe (Kilonzo 2010, szczegółowy opis w rozdziale dotyczącym efektywności klinicznej), w którym dokonano porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a interferonem  $\alpha$ , a następnie porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a sunitynibem (przez wspólny komparator interferon  $\alpha$ ). Porównanie pośrednie (przez IFN) specyficznych działań niepożądanych (dotyczy wszystkich stopni nasilenia) pomiędzy pazopanibem i sunitynibem wskazuje na ogólnie niższy współczynnik ryzyka dla pazopanibu, jakkolwiek jedynie dla zmęczenia jest on istotny statystycznie (HR = 0,21; 95% CI: 0,06 – 0,77). Współczynniki ryzyka dla łysienia (HR = 3,63; 95% CI: 0,05 – 253,99) i nadciśnienia (HR = 2,69; 95% CI: 0,11 – 63,56) były średnio niższe dla sunitynibu, ale różnice nie były istotne statystycznie.<sup>2</sup>

Hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna: w jednym z badań dotyczących leczenia przerzutowego raka nerki u 5 na 12 osób stosujących łącznie sunitynib i bewacizumab wystąpiła hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna. U dwóch pacjentów rozwinęła się ciężkie nadciśnienie oraz encefalopatia.<sup>2</sup>

### **Efektywność kosztowa**

Niniejsze zlecenie nie zawiera nowej analizy ekonomicznej, za aktualną należy więc uznać analizę kosztów - efektywności. Przedstawiono w skrócie wyniki analizy kosztów-efektywności przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, wyniki analizy kosztów-użyteczności wykonanej na potrzeby NICE, a także nowe dowody naukowe.<sup>2</sup>

Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania sunitynibu z IFN $\alpha$  z ostatniej analizy podmiotu odpowiedzialnego: liczba zyskanych lat życia - ■■■, liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby - ■■■, przyrost QALY - ■■■, przyrost kosztów (sunitynib - IFN $\alpha$ ) - ■■■ PLN, ICER(PFLYG) - ■■■ PLN. Ostatecznie NICE uznał, że ICER (QALY) może mieścić się w zakresie 50 000-105 000 GBP. Równocześnie NICE zmienił zasady rekomendowania finansowania leków, które mogą wydłużyć przeżycie chorych o krótkim oczekiwanym czasie przeżycia. Lek zalicza się do tej kategorii, jeśli spełnia równocześnie 4 warunki: jest wskazany u chorych o oczekiwanym czasie przeżycia do 24 mies., wydłuża przeżycie o co najmniej 3 mies. w porównaniu z dotychczasową praktyką, brak innego leczenia o podobnej skuteczności oraz jest wskazany w wąskiej populacji chorych. Nie określono progu ICER, poniżej którego decyzja o finansowaniu jest pozytywna (dla ogółu leków - 30 tys. GBP). Sunitynib zalicza się do opisanej kategorii leków wskutek czego uzyskał rekomendację pozytywną w kwestii finansowania leczenia z funduszy publicznych w Anglii i Walii w pierwszoliniowej terapii



chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego o korzystnym/pośrednim rokowaniu.<sup>2</sup>

W modelu przedstawionym przez polski podmiot odpowiedzialny uwzględniono cenę: ■ PLN za sunitynib 50mg. W dniu kwietnia 2011 roku wystąpiono do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie modelu w wersji elektronicznej umożliwiającego ocenę zmiany wartości parametrów modelu na jego wyniki wraz z podaniem aktualnej ceny preparatu. Niestety nie otrzymano ani wspomnianego modelu, ani informacji na temat aktualnej ceny. Według danych NFZ koszt 1mg sunitynibu wynosi ok. ■ PLN (■ PLN za 50 mg sunitynibu).<sup>2</sup>

Nowe dowody naukowe:

Coon 2010: niezależny przegląd systematyczny dotyczący efektywności klinicznej oraz ocena efektywności kosztowej bewacizumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz temsirolumusu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki. Analiza została oparta o dowody naukowe uzyskane w ramach systematycznego przeglądu literatury, a także bezpośrednio z wniosków złożonych przez producentów do NICE. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NHS oraz personal social services, PSS) w Wielkiej Brytanii. Model Markowa wykorzystany w analizie obejmuje trzy stany: stan bez progresji, progresja, śmierć. Horyzont czasowy analizy obejmuje 10 lat. Dla sunitynibu możliwe było przeprowadzenie oceny tylko dla I rzutu leczenia w porównaniu do interferonu  $\alpha$  oraz bewacizumabu + interferon  $\alpha$ . W analizie uwzględniono strategię risk-sharing`u (NHS nie ponosi kosztów za pierwszy cykl terapii przy zastosowaniu sunitynibu). W porównaniu z interferonem zastosowanie sunitynibu wiąże się z przyrostem efektów zdrowotnych ■ LYG oraz ■ QALY oraz z wyższymi kosztami o £ 31 185. ICER wynosi £58 647/LYG oraz £71 462/QALY. W porównaniu z bewacizumabem+ interferonem  $\alpha$  zastosowanie sunitynibu jest terapią dominującą (większe efekty zdrowotne i niższe koszty terapii).<sup>2</sup>

### **Wpływ na budżet płatnika**

Dostarczona przez podmiot odpowiedzialny analiza wpływu na system opieki zdrowotnej bazuje na wynikach analizy kosztów-efektywności. Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny pochodzi z 2008 roku (uaktualnienie poprzedniej wersji). Dostarczona przez podmiot odpowiedzialny analiza wpływu na budżet płatnika pochodzi z 2008 roku, sprzed włączenia sunitynibu do programu terapeutycznego leczenia raka nerki. Obecnie AOTM posiada dane NFZ dotyczące finansowania przedmiotowej technologii we wskazanym programie terapeutycznym (dane za 2010 rok) oraz prognozy NFZ na lata kolejne.<sup>2</sup>

Jak wynika z niewielkiej różnicy kosztów terapii sunitynibem vs. IFN $\alpha$  i IL-2 przy 10- i 5-letnim horyzoncie analizy efektywności kosztów, 5 lat jest okresem wystarczającym, by ocenić wpływ na system opieki zdrowotnej zmiany sposobu leczenia I rzutu zaawansowanego raka nerki z przerzutami. Szacowany przyrost wydatków wyniósłby między ■ a ■ PLN, czyli między ok. ■ a ■ PLN rocznie.<sup>2</sup>

Na wzrost wydatków istotny wpływ ma cena sunitynibu, ale też związane z wydłużeniem czasu terapii (czasu wolnego od progresji choroby) zwiększenie wydatków na monitorowanie chorych oraz leczenie działań niepożądanych.<sup>2</sup>

Sunitynib finansowany jest obecnie przez NFZ w ramach programu chemioterapia niestandardowa (jedynie w ramach kontynuacji leczenia) oraz w programie terapeutycznym leczenia raka nerki. Wydatki NFZ na leczenie sunitynibem w ramach programu chemioterapia niestandardowa dla wskazania rak nerki na rok 2009 wyniosły około ■ PLN, na rok 2010 - około ■ PLN. Wydatki NFZ na leczenie sunitynibem w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki wyniosło na rok 2010 ponad ■ PLN. Wydatki łączne NFZ na leczenie sunitynibem we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki oraz chemioterapii niestandardowej w roku 2009 wyniosły ok ■ PLN, w roku 2010 – ponad ■ PLN. Łączna wartość wydatków NFZ na leczenie interferonem w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów na rok 2009 wyniosła ponad ■ PLN, na rok 2010- ponad ■ PLN. Skokowy wzrost w 2010 roku ogólnej

liczby pacjentów leczonych sunitynibem (przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów leczonych sunitynibem w ramach chemioterapii niestandardowej) oraz spadek liczby pacjentów leczonych interferonem we wskazaniu rak nerki może wskazywać na coraz częstszy wybór sunitynibu zamiast interferonu przy wyborze stosowanej terapii w leczeniu raka nerki.<sup>2</sup>

Prognoza NFZ dotycząca wydatków dla zastosowania sunitynibu w pierwszorazowym leczeniu raka nerki: roczny koszt realizacji nowego programu dla zastosowania sunitynibu w leczeniu pierwszorazowym oszacowano na ponad ■ PLN na rok 2012, ponad ■ PLN na rok 2013 i ponad ■ PLN w kolejnych latach 2014- 2016. Nie do końca jasna pozostaje oszacowana wielkość populacji dla każdej z substancji czynnej przewidzianej w I roku w nowotworzonym programie leczenia raka nerki oraz wzrost wielkości populacji w drugim roku prognozy NFZ. Według przedstawionych wyliczeń w drugim roku realizacji nowego programu terapeutycznego leczonych byłoby łącznie w całym programie ■ osób.<sup>2</sup>

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

#### **Rekomendacje kliniczne**

Odnaleziono łącznie 3 rekomendacje kliniczne, z czego wszystkie zalecają stosowanie sunitynibu w leczeniu raka nerki.

Renal cell carcinoma: ESMO (European Society for Medical Oncology) Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010: sunitynib rekomendowany jest do stosowania w pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki u chorych o dobrym i pośrednim rokowaniu. W terapii drugiego rzutu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia cytokinami sunitynib może być uwzględnioną opcją terapeutyczną (na podstawie wyników badania II fazy). Niewiele jest danych dotyczących skuteczności terapii w leczeniu raka nerki niejasnokomórkowego. Sunitynib jest uwzględniony jako możliwa opcja terapeutyczna pomimo ograniczonej skuteczności.<sup>2</sup>

Zestawione omówienie rekomendacji European Association of Urology (EAU), United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 2009: wszystkie te organizacje zalecają stosowanie sunitynibu w pierwszoliniowym leczeniu mRCC u chorych o dobrym i pośrednim rokowaniu, nadając temu zaleceniu wysoką wiarygodność (EAU – grade A, NCCN – cat. 1, EORTC – level 1b). SIOG, która skupia się na chorych w wieku podeszłym (>65 lat), na podstawie retrospektywnych analiz danych dla podgrup pacjentów z badań RCT stwierdziła, że sunitynib (jako jedyny) jest równie skuteczny u chorych starszych, co u młodszych. Mniej jest danych dotyczących jego stosowania w leczeniu drugoliniowym; prowadzone są badania nad optymalną terapią sekwencyjną (dobór leków podawanych w pierwszym i drugim rzucie terapii zapewniający maksymalny efekt kliniczny). Powyższe wnioski zostały potwierdzone w aktualnej wersji wytycznych European Association of Urology (EAU): Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2010.<sup>2</sup>

Ponadto aktualne wytyczne United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2011 roku rekomendują zastosowanie sunitynibu w terapii drugiego rzutu jasnokomórkowego raka nerki po leczeniu cytokinami (wiarygodność być dowodów cat.1) oraz po leczeniu innym inhibitorem kinazy tyrozynowej (wiarygodność dowodów cat. 2A), a także u pacjentów w terapii nie-jasnokomórkowego raka nerki u pacjentów wcześniej nieleczonych (wiarygodność dowodów cat. 2A).<sup>2</sup>

Rekomendacje British Columbia Cancer Agency, 2005, uaktualnione 28.10.2008r. (istotne ze względu na zmianę praktyki w prowincji, co umożliwiło ocenę efektywności sunitynibu w populacji ogólnej w badaniu rejestrowym): sunitynib stanowi standard referencyjny terapii pierwszoliniowej u chorych z przerzutowym RCC. Może też zastąpić sorafenib w terapii drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia cytokinami.<sup>2</sup>

#### **Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych**

Odnaleziono łącznie 6 rekomendacji finansowych, z czego 3 nie zalecają finansowania sunitynibu ze środków publicznych.

Kanada: CADTH wydało negatywną rekomendację (kwiecień 2007) w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania sunitynibu u chorych z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy nie zareagowali na leczenie cytokinami (IFN $\alpha$ , IL-2) albo są oporni na tego typu leczenie (rekomendacja dotyczy więc leczenia II rzutu).<sup>2</sup>

Francja: Haute Autorite de Sante (HAS) zaakceptował (maj 2007) utrzymanie refundacji leku stosowanego zgodnie ze wskazaniami w raku nerki.<sup>2</sup>

Szkocja: Scottish Medicines Consortium nie zaleca (czerwiec 2007, nr 384/07) finansowania terapii sunitynibem w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerki (bez dalszego wyszczególnienia) z uwagi na brak przekonujących danych dotyczących wydłużania czasu całkowitego przeżycia i niewykazanie efektywności kosztowej.<sup>2</sup>

Australia: Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ponownie odmówił (marzec 2008) wpisu na listy refundacyjne sunitynibu stosowanego u chorych z zaawansowanym rakiem nerki z uwagi na wady analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego oraz nieprzekonująco optymistyczne oszacowanie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (2 lata lub 1 rok). W swojej ocenie PBAC zwrócił uwagę na nieprecyzyjne określenie „zaawansowany rak nerkowokomórkowy” i polecił zastąpienie go sformułowaniem „rak nerkowokomórkowy w IV stopniu zaawansowania”. W czerwcu 2008 PBAC podtrzymał wydaną wcześniej decyzję motywując to nieuzasadnienie wysokim wskaźnikiem efektywności kosztowej.<sup>2</sup>

Wielka Brytania: w lutym 2009 r., po burzliwej dyskusji społecznej nad wstępną negatywną rekomendacją z listopada 2008 r., NICE potraktował sunitynib inaczej niż 3 pozostałe leki w mRCC i zarekomendował pozytywnie jego finansowanie ze środków publicznych w pierwszoliniowej terapii chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego o korzystnym/pośrednim rokowaniu. Zmieniono przy tym zasady rekomendowania finansowania leków, które mogą wydłużyć życie chorych o krótkim oczekiwanym czasie przeżycia.<sup>2</sup>

Nowa Zelandia: Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) zarekomendowało (listopad 2009) finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki (RCC) u pacjentów wcześniej nieleczonych.

W Australii lek nie jest zarekomendowany do umieszczenia na listach leków refundowanych ze środków publicznych. We Francji jest refundowany w 65%. W Kanadzie refundacja produktu leczniczego zależy od prowincji; np. w Kolumbii Brytyjskiej sunitynib jest standardem leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (IV stopień zaawansowania klinicznego i choroba nawrotowa) począwszy od października 2005 r.<sup>2</sup>

Sunitynib jest refundowany ze środków publicznych we Francji, Finlandii, Słowacji, w Czechach oraz Nowej Zelandii.<sup>2</sup>

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 13 września 2010r. Ministra Zdrowia (znak pisma: MZ-PL-460-8365-320/GB/10) oraz pism z dnia 22 września 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-323/GB/10), 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10), 15 grudnia 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-357/GB/10) oraz 7 marca 2011r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-395/GB/11) odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu, na podstawie art. 31e, f oraz h ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz po uzyskaniu Stanowiska Rady Konsultacyjnej nr 58/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib”.

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 58/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w zakresie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” .
2. Raport AOTM-OT-0431, Sunitynib [Sutent®] w programie terapeutycznym leczenia raka nerkowo-komórkowego, Ocena świadczenia opieki zdrowotnej, 2011.
3. Charakterystyka produktu leczniczego.

