



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 59/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.  
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej  
„Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej  
sunitynib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego  
Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego.*

**Uzasadnienie**

W stanowisku z dnia 2 marca 2009 r. Rada, po rzetelnym zapoznaniu się z dowodami naukowymi, pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Od dnia wydania wspomnianego stanowiska pojawiły się dodatkowe dane potwierdzające skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki, wobec czego Rada podtrzymuje swoją pozytywną opinię w odniesieniu do zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych.

Współczynniki efektywności kosztów sunitynibu przekraczają standardowy próg opłacalności interwencji, jednak Rada wzięła pod uwagę, że sunitynib stosowany jest u chorych ze schorzeniem o poważnym rokowaniu, u których tańsza finansowana terapia (immunoterapia cytokinami) nie ma zastosowania, co wobec dowodów naukowych, potwierdzających zarówno wydłużenie, jak i poprawę jakości życia leczonych pacjentów, zdecydowanie przemawia za utrzymaniem finansowania sunitynibu.

W opinii Rady proponowany nowy program zdrowotny leczenia raka nerki jest lepiej opracowany, przewiduje stosowanie bardziej spójnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, jak również daje leczącemu lepszą możliwość wyboru optymalnego sposobu postępowania niż program działający aktualnie.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie raportu „Sunitynib [Sutent®] w programie terapeutycznym leczenia raka nerkowo-komórkowego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0431.<sup>1</sup>



## Problem zdrowotny

Zgodnie z proponowanymi kryteriami włączenia do programu, do leczenia sunitynibem mają być kwalifikowani chorzy z rozpoznaniem raka nerkowokomórkowego (RCC – *renal cell carcinoma*) jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (>60%) komponentem jasnokomórkowym, w stadium zaawansowania pierwotnie uogólnionym lub w nawrocie po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, z udokumentowanymi przerzutami narządowymi (z wyłączeniem przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego), korzystnym lub pośrednim rokowaniem wg skali MSKCC (*Memorial Sloan-Kettering Cancer Center*) i sprawnością ocenioną na 80-100 punktów w skali Karnofsky'ego. Kwalifikacji do leczenia sunitynibem mają podlegać wyłącznie chorzy nieleczeni uprzednio farmakologicznie.<sup>2</sup>

Raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowy, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających) stanowią ponad 80% nowotworów nerki. RCC jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów guza nerki: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz, występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów, podczas gdy w 40-60 % rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań wykonywanych z innych przyczyn.<sup>3</sup>

RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40 roku życia (średni wiek w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat). Etiologia nie jest znana. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu, przy czym średni czas do nawrotu to 17 miesięcy, a miejscem nawrotu są przeważnie płuca. Ok. 60% chorych przeżywa 5 lat, ale poniżej 20% pacjentów z przerzutami. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy.<sup>3,4</sup>

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W Krajowym Rejestrze Nowotworów w 2008 r. odnotowano 4 164 zachorowań (2 469 u mężczyzn, 1 695 u kobiet) oraz 2 563 zgonów (1 574 mężczyzn, 989 kobiet) z powodu raka nerki.<sup>1</sup>

## Obecna standardowa terapia

Podstawą leczenia RCC pozostaje postępowanie chirurgiczne w postaci nefrektomii radykalnej, czyli obejmującej usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi, bądź nefrektomii oszczędzającej, zarezerwowanej dla wybranych chorych. Ponadto stosuje się zabiegowe leczenie paliatywne.<sup>3</sup>

Farmakologiczne leczenie raka nerki rozważane jest w stadium zaawansowanym, przede wszystkim w przypadkach, gdy nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefrektomia), rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego, wydolność ważnych układów jest zachowana, utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności i gdy istnieje możliwość oceny odpowiedzi na leczenie. Nie zaleca się stosowania rutynowej, konwencjonalnej chemioterapii (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna), ze względu na jej nieskuteczność. U niektórych chorych za uzasadnione uważa się podejmowanie próby immunoterapii lub chemoimmunoterapii, z udziałem interferonu  $\alpha$ -2 $\alpha$  lub interleukiny-2 – wskazania do tej terapii występują jednak w bardzo ograniczonej grupie pacjentów. Nowe możliwości leczenia zaawansowanego RCC wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą: leki antyangiogenne - inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib – lek będący przedmiotem niniejszej oceny, sorafenib i pazopanib), monoklonalne przeciwciała anti-VEGF (bewacyzumab) oraz inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsyrolimus).<sup>5</sup>

## Opis świadczenia

Sunitynib (produkt leczniczy Sutent) należy do grupy leków przeciwnowotworowych, inhibitorów kinazy białkotypyrozynowej. 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 naczyń, receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii.<sup>6</sup>

Sunitynib jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerki (mRCC – *metastatic RCC*) i (lub) raka nerki z przerzutami u dorosłych (wskazania stanowiące przedmiot niniejszej oceny) oraz w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego i nowotworów neuroendokrynych trzustki (wskazania poza zakresem niniejszej oceny).<sup>6</sup>

Dawka zalecana w leczeniu mRCC 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.<sup>6</sup>

Obecnie leczenie raka nerki (jasnokomórkowego) sunitynibem jest finansowane ze środków publicznych w ramach programu zdrowotnego „Leczenie raka nerki” oraz w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej (kontynuacja leczenia rozpoczętego przed uruchomieniem programu zdrowotnego).<sup>1</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego oceniono w oparciu o analizę przedłożoną przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu leczniczego Sutent, jej krytycznej weryfikacji oraz uzupełniającego przeglądu dowodów naukowych przeprowadzonego przez Agencję.<sup>1</sup>

W jednym badaniu z randomizacją (Motzer i wsp., 2009) wykazano istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad interferonem  $\alpha$  (IFN $\alpha$ ) w odniesieniu do przeżycia bez progresji [mediana: 11 vs 5 mies.; HR=0,539 (95%CI: 0,451; 0,643)]. Mediana przeżycia całkowitego (OS) w populacji ITT wyniosła 26,4 mies. (95%CI: 23,0; 32,9) dla sunitynibu vs 21,8 mies. (95%CI: 17,9; 26,9) dla IFN $\alpha$ ; różnica na korzyść sunitynibu jest na granicy istotności statystycznej i wniosek jest zależny od wyboru testu statystycznego [HR=0,821 (95%CI 0,673; 1,001), p(log-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 wyznaczona z ucięciem danych 25 chorych, którzy przeszli z grupy IFN $\alpha$  do sunitynibu wynosi 26,4 mies. (95%CI: 23,0; 32,9) dla sunitynibu vs 20,0 mies. (95%CI: 17,8; 26,9) dla IFN $\alpha$ ; różnica na korzyść sunitynibu jest istotna statystycznie [HR=0,808 (95%CI: 0,661; 0,987), p(logrank)=0,0362)].<sup>1,7</sup> Brytyjski *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), oceniając efektywność sunitynibu w leczeniu mRCC, zaakceptował wyniki dla OS oceniane wg ITT (HR=0,821) oraz mierzone z ucięciem danych chorych przechodzących z grupy IFN $\alpha$  do sunitynibu (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 łamiącego zasady randomizacji (właściwe podejście: obcięcie danych w chwili włączenia terapii II rzutu).<sup>1,8</sup> Jakość życia, oceniana w badaniu Motzera i wsp. przy użyciu kwestionariuszy FACT-G i FKS1 była istotnie lepsza w grupie leczonej sunitynibem (różnice te została potwierdzona w publikacji z 2010 r).<sup>1</sup>

W dwóch niezależnie od siebie przeprowadzonych i opublikowanych porównaniach pośrednich sunitynibu z bewacyzumabem uzyskano rozbieżne wyniki. W przeglądzie Thompsona Coona i wsp., 2010 (przegląd systematyczny i analiza ekonomiczna wykonane przez *National Institute for Health Research* – NIHR, na potrzeby brytyjskiego płatnika - NHS) uzyskano wynik korzystny dla sunitynibu [HR=0,67 (95% CI: 0,50; 0,89)], natomiast w analizie przeprowadzonej przez Mickisch i wsp., 2011 (praca finansowana przez podmiot odpowiedzialny dla bewacyzumabu) uzyskano wynik wskazujący na porównywalną skuteczność tych interwencji [HR=1,06 (95% CI: 0,78; 1,45)].<sup>1,9,10</sup>

W przeprowadzonym na zlecenie NIHR pośrednim porównaniu sunitynibu z pazopanibem nie wykazano statystycznie różnic w przeżyciu całkowitym ani w przeżyciu bez progresji [pazopanib vs sunitynib: HR<sub>OS</sub>=0,969 (95% CI: 0,359; 2,608); HR<sub>PFS</sub>=0,949 (95% CI: 0,575; 1,568)].<sup>1,11</sup>

Stosowanie sunitynibu w pierwszej linii leczenia chorych z zaawansowanym RCC zaleca Polska Unia Onkologii, podkreślając, że badanie potwierdzające skuteczność przeprowadzono w grupie chorych o pośrednim rokowaniu.<sup>1,5</sup> Stosowanie sunitynibu u chorych o dobrym lub pośrednim rokowaniu zalecają również: *European Society for Medical Oncology* (ESMO), *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)*.<sup>1,12-16</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

W czasie stosowania sunitynibu bardzo często lub często występują zaburzenia funkcji każdego z układów organizmu, ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia hematopoezy i układu sercowo-naczyniowego. Do charakterystycznych działań niepożądanych sunitynibu należą objawy skórne, jak wysypki, przebarwienia, rumień itp.<sup>6</sup>

Na podstawie jednego badania z randomizacją (badanie III fazy Motzer i wsp., 2009) można stwierdzić, że leczenie sunitynibem związane jest istotnie większym ryzykiem neutropenii, trombocytopenii, hiperamylazemii, hiperlipazemii, biegunki, wymiotów, nadciśnienia i zespołu rękostopa niż leczenie interferonem  $\alpha$ . Z kolei limfopenia i zmęczenie istotnie częściej występuje u leczonych interferonem  $\alpha$ . Badanie rozszerzonego dostępu potwierdziło profil bezpieczeństwa sunitynibu określony na podstawie badania III fazy. Porównanie pośrednie pazopanibu i sunitynibu wskazuje na ogólnie niższy współczynnik ryzyka dla pazopanibu, jakkolwiek jedynie dla zmęczenia różnica jest istotna statystycznie natomiast współczynniki ryzyka dla łysienia i nadciśnienia są niższe dla sunitynibu, ale różnice nie są istotne statystycznie.<sup>1</sup>

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

W ocenie opłacalności interwencji wykorzystano wyniki analizy efektywności kosztów przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu Sutent w 2008 roku, opublikowanych analiz ekonomicznych oraz dodatkowych oszacowań, przeprowadzonych przez Agencję w oparciu o model dostarczony przez podmiot odpowiedzialny i ustalenia NICE, dotyczące względnej korzyści zdrowotnej leczenia sunitynibem.<sup>1</sup>

W analizie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny opłacalność leczenia sunitynibem oceniono względem leczenia interferonem  $\alpha$ . Z przedstawionego modelu i oszacowań kosztów wynika, że w horyzoncie 10 lat leczenie sunitynibem zamiast interferonem  $\alpha$  pozwala uzyskać przeciętnie 0,11 roku życia (LYG), 0,4 roku życia bez progresji choroby (PFLYG) i 0,14 roku życia w pełnym zdrowiu (QALY), przy dodatkowym koszcie (ICER/ICUR) w wysokości [REDACTED]/PFLYG, [REDACTED]/LYG i [REDACTED] zł/QALY. Powyższe oszacowania efektów zdrowotnych są bardziej konserwatywne niż względne współczynniki korzyści przyjęte w podstawowym wariantcie analizy ekonomicznej NICE z 2009 r. (PFLYG: 0,5; LYG: 0,22 i QALY: 0,2). Inkrementalne współczynniki efektywności kosztów sunitynibu oszacowane na podstawie współczynników efektów zdrowotnych przyjętych w modelu NICE (z uwzględnieniem oszacowań kosztów przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny i ceny sunitynibu z 2008 r.) wynoszą: [REDACTED] /PFLYG, [REDACTED] /LYG i [REDACTED] /QALY. W niezależnej, wykonanej na potrzeby NICE, analizie Thompsona Coona z 2010 r., oszacowanie względnego efekty zdrowotnego sunitynibu względem interferonu  $\alpha$  jest korzystniejsze dla sunitynibu od założeń NICE z 2009 r. (LYG: 0,53; QALY: 0,44) – uwzględnienie tych wartości wpłynęłoby na zmniejszenie szacowanego kosztu uzyskania dodatkowego QALY.<sup>1</sup>

Wyniki analizy ekonomicznej Thompsona Coona z 2010 r. wskazują na dominację leczenia sunitynibem nad terapią bewacyzumab + interferon  $\alpha$  dla płatnika brytyjskiego (NHS), przy założeniu, że NHS nie pokrywa kosztów pierwszego cyklu terapii sunitynibem (strategia podziału ryzyka). W innej opublikowanej analizie ekonomicznej (Benedict i wsp., 2011), finansowanej przez podmiot odpowiedzialny właściwy dla produktu Sutent, uzyskano wyniki świadczące o dominacji sunitynibu zarówno nad terapią bewacyzumab + interferon  $\alpha$ , jak również nad sorafenibem, z perspektywy płatników instytucjonalnych w USA i Szwecji. Wszystkie analizy porównujące sunitynib do terapii innych niż interferon  $\alpha$  opierają się na porównaniach pośrednich.<sup>1</sup>

Sunitynib jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wskazaniu rak nerki w ramach programu zdrowotnego oraz chemioterapii niestandardowej. Łączne wydatki NFZ na sunitynib w latach 2009 i 2010 kształtowały się na poziomie, odpowiednio, [REDACTED]. Według prognoz przedstawionych przez NFZ roczne wydatki na leczenie sunitynibem (po kwalifikacji do nowego programu zdrowotnego) mogą wzrosnąć do [REDACTED] zł w 2013 r. (prognozowana skala wzrostu wydatków na ten rok jest w opinii Agencji

przeszacowana), a w kolejnych latach miałyby ustabilizować się na poziomie ok. █████ zł. █████ oszacował liczbę chorych, którzy mogliby być poddani leczeniu sunitynibem w I linii leczenia na ok 1200 rocznie.<sup>1</sup>

Finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego RCC zostało pozytywnie zarekomendowane przez HAS (Francja; 2007), NICE (Wielka Brytania; 2009) i PTAC (Nowa Zelandia; 2009), natomiast negatywne rekomendacje wydały: SMC (Szkocja; 2007) i PBAC (Australia; 2008). Rekomendacje negatywne uzasadniono brakiem przekonujących dowodów wydłużenia czasu całkowitego przeżycia oraz brakiem opłacalności. Pozytywna rekomendacja NICE z lutego 2009 r., została poprzedzona burzliwą debatą społeczną, jaką wywołała wstępna negatywna rekomendacja z listopada 2008 r; konsekwencją tej debaty była między innymi zmiana zasad oceny leków, które mogą wydłużyć życie chorych o krótkim oczekiwanym czasie przeżycia.<sup>1</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### Piśmiennictwo

1. Raport „Sunitynib [Sutent®] w programie terapeutycznym leczenia raka nerkowo-komórkowego. Ocena świadczenia opieki zdrowotnej” nr AOTM-OT-0431. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, czerwiec 2011.
2. Korespondencja z Ministerstwem Zdrowia (załączniki do Raportu nr AOTM-OT-0431).
3. Książek A, Załuska W. Nowotwory układu moczowego. W: Szczeklik A. (red.). Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna praktyczna: Kraków, 2010.
4. Szczeklik A. i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna: Kraków 2006.
5. Stelmach A, Borówka A, Chłosta P, Demkow T, Jaszczyński J, Łuczyńska E, Sádzikowska J, Skoneczna I, Wilk W. Nowotwory układu moczowo-płciowego. *Via Medica*, Gdańsk, 2009. Aktualizacja 22.04.2010 [dostęp online]. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
6. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent.
7. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Pili R, Bjarnason GA, Garcia-del-Muro X, Sosman JA, Solska E, Wilding G, Thompson JA, Kim ST, Chen I, Huang X, Figlin RA. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3584-90.
8. Abrams K, Palmer S, Wailoo A. Decision Support Unit. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma. September 2008. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=43145> (stan na dzień 20.02.2009).
9. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(2).
10. Mickisch GHJ, Schwander B, Escudier B, Bellmunt J, Maroto JP, Porta C, Walzer S, Siebert U. Indirect treatment comparison of bevacizumab +interferon-α-2a vs tyrosine kinase inhibitors in first- line metastatic renal cell carcinoma therapy. *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011: 3 19-27.
11. Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2010.
12. Escudier B., et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow- up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v137-v139.2010.
13. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aaro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;69:64–72.
14. Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations. *BJU International* 2009;03:572–577.
15. Ljungberg B., et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology, update April 2010.
16. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney Cancer. Version 2.2011.