



## Rada Przejrzystości

działająca przy

Prezese Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

---

**Opinia Rady Przejrzystości**  
**nr 224/2018 z dnia 20 sierpnia 2018 roku**  
**w sprawie oceny zasadności zmiany kryterium kwalifikacji**  
**w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”**

*Rada Przejrzystości uznaje za zasadną zmianę kryterium kwalifikacji w programie leczenia raka nerki (dla wszystkich leków w programie prócz temsyrolimusu) z „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”, poprzez następujące doprecyzowanie: „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej), z wyjątkiem sytuacji gdy:*

- a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii;*
- b) w badaniach obrazowych wykonanych przed zabiegiem jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii)”.*

### **Uzasadnienie**

#### **Problem decyzyjny**

*Problem dotyczy zmian w PL, dotyczących zasadności zmiany kryterium kwalifikacji do programu leczenia raka nerki, w którym warunkiem jest „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej)”. Zapisy obecnego programu lekowego uniemożliwiają włączenie chorych, u których nie wykonano nefrektomii (nie dotyczy to temsyrolimusu i interferonu  $\alpha$ ).*

*Propozycja zmiany dotyczy doprecyzowania tego warunku, który będzie zmieniony na: „uprzednie wykonanie nefrektomii (radykalnej lub oszczędzającej), z wyjątkiem sytuacji gdy: a) śródoperacyjnie stwierdzono brak możliwości wykonania nefrektomii; b) w badaniach obrazowych, wykonanych przed zabiegiem, jednocześnie wykazano niemożność wykonania nefrektomii w powodu znacznego zaawansowania miejscowego nowotworu (wymagane szczegółowe uzasadnienie braku możliwości wykonania nefrektomii przez urologa, potwierdzone opinią konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie urologii).”*

*Zaproponowane zmiany umożliwią włączenie pacjentów do programu lekowego leczenia raka nerki w przypadkach, kiedy wykonanie nefrektomii nie*



jest możliwe, co rozszerzy populację leczoną w ramach programu. Z pisma przekazanego Agencji przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej wynika, iż brak możliwości zakwalifikowania do programu z powodu niewykonania nefrektomii dotyczy około 15% chorych.

#### Dowody naukowe

W wytycznych NCCN wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego:

- z nowotworem w stadium zaawansowania T1a, z nawrotem choroby, po ablacji z nadzorem lub po nadzorze,
- z nowotworem w stadium zaawansowania T1b po nadzorze,
- z nowotworem w stadium zaawansowania IV, po nefrektomii cytoredukcyjnej, a także w przypadku gdy zmiana nowotworowa jest zmianą nieresekcyjną.

W wytycznych Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK) wskazano, że leczenie chirurgiczne stanowi podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki, nie mniej jednak w dokumencie tym, nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy też radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych określono, że wyniki badań wykazały, że przeprowadzenie nefrektomii przed wdrożeniem leczenia interferonem wiązało się z dłuższym czasem przeżycia całkowitego w porównaniu z chorymi otrzymującymi immunoterapię bez wcześniejszej nefrektomii. Przeprowadzenie nefrektomii może u części chorych wpłynąć na poprawę rokowania. W wytycznych europejskiego ESMO wskazano, że w przypadku leczenia raka nerki z przerzutami, nefrektomia cytoredukcyjna jest rekomendowana u osób z dobrym stopniem sprawności, nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów z małą sprawnością. Wytyczne nie odnoszą się natomiast do dalszej farmakoterapii u takich pacjentów. W wytycznych hiszpańskiej SEOM oraz belgijskiej KCE nie odniesiono się do warunku przeprowadzenia nefrektomii (częściowej, czy radykalnej) przed wdrożeniem leczenia ogólnoustrojowego u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki. W wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN) wskazano, że zastosowanie farmakoterapii (w I. oraz kolejnych liniach leczenia) w przypadku braku nefrektomii (częściowej lub radykalnej) jest możliwe u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki z przeważającym komponentem raka jasnokomórkowego.

Argumenty przemawiające za przeprowadzeniem nefrektomii w mRCC to: kontrola objawów z pierwotnego guza, wyniki badań III. fazy wykazały korzyść

odnośnie do przeżycia całkowitego u pacjentów po nefrektomii, resekcja opornych klonów (ang. resection of resistant clones), odnotowano długoczasową remisję po chirurgicznej resekcji mRCC, pacjenci po nefrektomii stanowili 90% populacji w badaniach RCT nad lekami na mRCC. Argumenty przemawiające przeciw przeprowadzeniu nefrektomii w mRCC wg. Vaishampayan 2016: powikłania pooperacyjne, nie wykazano korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, brak nefrektomii nie ma związku z uzyskaniem odpowiedzi na leczenie terapią systemową, konieczność przeprowadzenia nefrektomii opóźnia wdrożenie terapii systemowej, upośledzenie klirensu kreatyniny, zwiększone ryzyko nadciśnienia tętniczego, jest mało prawdopodobne, aby pacjenci z chorobami współistniejącymi i niskim poziomem sprawności odnieśli korzyść z przeprowadzenia nefrektomii. W odniesieniu do braku korzyści z przeprowadzenia nefrektomii w przypadku terapii celowanych, jeden z ekspertów poproszonych przez Agencję o przekazanie opinii wskazał, że było przeprowadzane jedno badanie (CARMENA – dot. podania sunitynibu u pacjentów bez nefrektomii i po nefrektomii), jednak jego wyniki nie uzasadniają zmiany dotychczasowego postępowania (tj. odejścia od konieczności przeprowadzania nefrektomii). Badanie to przedstawiono jedynie w postaci doniesienia podczas konferencji i nie zostało ono opublikowane w pełnej postaci. Kwalifikowano do niego chorych z kategorią rokowania pośredniego lub niekorzystnego. Badanie zostało przedwcześnie przerwane, po włączeniu 456, zamiast 576 chorych. U 16% chorych leczonych pierwotnie sunitynibem wykonano odroczonej nefrektomię.

Wytyczne NCCN 2018 uzależniają postępowania z rakiem nerki od stopnia zaawansowania nowotworu:

- stadium I (pT1a) – częściowa nefrektomia (preferowana) lub radykalna nefrektomia (w przypadku braku możliwości wykonania nefrektomii częściowej lub centralnej lokalizacji guza) lub aktywny nadzór (możliwy do rozważenia u wybranych pacjentów – ang. active surveillance) lub ablacja guza (możliwa do rozważenia u wybranych pacjentów);
- stadium I (pT1b) – częściowa lub radykalna nefrektomia. Terapią uzupełniającą leczenie raka nerki w I stadium zaawansowania (pT1a, p1b) jest nadzór (ang. surveillance);
- stadium II oraz III – radykalna lub częściowa nefrektomia, jeżeli jest klinicznie akceptowalna.;
- stadium IV – nefrektomia z metastazektomią (w przypadku potencjalnie resekcyjnej zmiany u pacjentów z oligometastatyczną postacią choroby) lub usunięcie przerzutów techniką ablacji (wśród pacjentów niebędących kandydatami do przeprowadzenia zabiegu operacyjnego), w tych

*przypadkach klinicznych w razie nawrotu proponuje się postępowanie opisane poniżej;*

- *nefrektomia cytoredukcyjna (u wybranych pacjentów z wieloma przerzutami – dalsze leczenie zgodnie z poniższym opisem) u pacjentów z nieresekcyjną zmianą nowotworową należy zaproponować inne leczenie.*

*U wszystkich pacjentów z dominującym komponentem jasnokomórkowego raka nerki w I, II, III i IV stadium zaawansowania, po nawrocie choroby po leczeniu chirurgicznym, a także wśród pacjentów w IV stadium zaawansowania ze zmianą nieoperacyjną, terapią I linii mogą być wszystkie leki stosowane w omawianym programie lekowym, w tym kabozantynib.*

#### *Problem ekonomiczny*

*Usunięcie nerki jest najczęściej procedurą jednorazową i niezbyt kosztowną, więc jej koszt nie stanowi dużego problemu ekonomicznego. Włączenie do Programu chorych bez nefrektomii zwiększy liczbę leczonych o 15%, co zwiększy koszt leczenia o ponad 15%, gdyż większość z nich będzie otrzymywać leki III linii.*

#### *Główne argumenty decyzji*

*U około 15% pacjentów z rakiem nerki nie można wykonać nefrektomii i nie powinni być oni pozbawieni możliwości zastosowania terapii niezabiegowych. Jest to zgodne z badaniami klinicznymi i rekomendacjami międzynarodowych towarzystw naukowych.*

#### **Przedmiot zlecenia**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510.), w nawiązaniu do zlecenia Ministra Zdrowia, zawartego w piśmie PLR.4604.468.2018.1.ISO z dnia 25 lipca 2018 r.

.....  
Wiceprzewodniczący Rady Przejrzystości

Prof. Piotr Szymański

#### **Tryb wydania opinii**

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 pkt. 4 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2018 r., poz. 1510.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4320.14.2018 „Opracowanie dotyczące oceny zasadności wprowadzenia zmian w zapisach programu lekowego: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”, data ukończenia: 14 sierpnia 2018 r.