



Opinia nr 62/2020

z dnia 10 czerwca 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku

Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 357) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości oraz odnalezione dowody naukowe, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W ramach analizy klinicznej przedstawiono między innymi dwa przeglądy systematyczne: Papanikolaou 2019 (dotyczący populacji pacjentów z chromofobnym rakiem nerki, chorobą przerzutową), Fernandez-Pello 2017 (obejmujący leczenia nowotworów niejaskokomórkowych, w przeglądzie przedstawiono wyniki odnoszące się do raka chromofobnego). W publikacji Papanikolaou 2019 włączono 6 badań, w których oceniano sunitynib w tym dwa randomizowane badania, w których porównywano sunitynib (SUN) z ewerolimusem (EWE) u pacjentów z rakiem chromofobnym. Zgodnie z wynikami przeglądu w badaniach porównawczych pacjenci w grupach stosujących sunitynib osiągnęli dłuższą medianę przeżycia całkowitego (OS - niż pacjenci otrzymujący ewerolimus (ASPEN: 31,5 mies. vs 13,2 mies oraz ESPN: 31,6 mies. vs 25,1 mies.). W badaniach jednoramiennych uzyskane mediany OS wyniosły: Keizman 2016: 26 mies. oraz Tannir 2012: 16,8 mies. (dane dla całej grupy badanej, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym RCC). Natomiast w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS – ang. *progression free survival*) w jednym badaniu mediana była krótsza w grupie sunitynibu w porównaniu z ewerolimusem (ASPEN: 5,5 mies.



vs 11,4 mies.), natomiast w drugim badaniu (ESPN) mediana PFS w grupie sunitynibu wyniosła 8,9 mies., a w grupie ewerolimusu nie została osiągnięta. Należy mieć jednak na uwadze, że w ramach przeglądu nie wskazano czy przedstawione różnice były istotne statystycznie.

W wytycznych European Society for Medical Oncology (ESMO) 2019 odniesiono się do schematu postępowania w raku niejasnokomórkowym typu chromofobowego. Sunitynib jest jedną z rekomendowanych opcji.

Mając na uwadze powyższe przesłanki oraz tryb wnioskowania, w ocenie Prezesa Agencji finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych znajduje uzasadnienie.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm.).

Zgodnie ze zleceniem wniosek dotyczy pacjentów z rakiem chromofobnym pT3aN0 z rozsiewem do wątroby i kości, u których nie zastosowano leczenia farmakologicznego, a wcześniejsze leczenie obejmowało nefrektomię. Wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego ze względu na dobry stan sprawności, prawidłowe wyniki badań. Do programu kwalifikowaniu są pacjenci o niekorzystnym rokowaniu wg skali rokowniczej Motzera (MSKCC – ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki: typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków); typ brodawkowaty (10-15% przypadków) oraz typ chromofobny (4-5% przypadków).

Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łagodnego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 10,33 dla mężczyzn i 5,41 dla kobiet. Natomiast standaryzowany współczynnik zgonów na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

Ekspert kliniczny, wskazał, iż „rak chromofobowy stanowi około 5% wszystkich nowotworów nerki – jeżeli rocznie w Polsce rejestrowanych jest około 5 000 zachorowań na raka nerki, to liczba rozpoznanych raków chromofobowych wynosi około 250 chorych rocznie.”

Rokowanie w raku chromofobowym jest relatywnie dobre, z wysokim 5-letnim przeżyciem bez nawrotów (RFS – ang. *recurrence-free survival*) i 10-letnim przeżyciem specyficznym dla nowotworu (CSS – ang. *cancer-specific survival*). Ekspert kliniczny, wskazał, iż „raki chromofobowe cechują się mniej agresywnym przebiegiem niż raki jasnokomórkowe (mniejsze zaawansowanie miejscowe w chwili rozpoznania i mniejsza skłonność do przerzutowania)”.

Alternatywne technologie medyczne

Mając na względzie dostępne wytyczne kliniczne oraz aktualnie refundowane ze środków publicznych technologie medyczne można stwierdzić, że dla ocenianej interwencji alternatywnymi opcjami lekowymi są: pazopanib i ewerolimus.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. receptor tyrosine kinases, RTKs), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sutent, jest on wskazany do stosowania:

- w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST – ang. *Gastrointestinal stromal tumour*) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję.
- w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC – ang. *metastatic renal cell carcinoma*) u dorosłych.
- w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET – ang. *pancreatic neuroendocrine tumour*) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

Wnioskowane wskazanie zawiera się w rejestracyjnych.

Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W ramach analizy klinicznej przedstawiono:

- przegląd systematyczny Papanikolaou 2019, dotyczący terapii systemowej w leczeniu pacjentów z chromofobowym rakiem nerki. Do przeglądu włączono 15 badań, z czego sunitynib był przedmiotem oceny 6 badań, w których analizowano populacje z niejasnokomórkowym RCC (liczebności populacji w badaniach wynosiły od 31 do 108 pacjentów)”
 - Armstrong 2016 (ASPEN) – randomizowane badanie do którego włączono 16 pacjentów z czego 10 otrzymywało sunitynib, a 6 ewerolimus;
 - Tannir 2014 (ESPN) – randomizowane badanie do którego włączono 12 pacjentów z czego 6 otrzymywało sunitynib, a 6 ewerolimus;
 - Choueiri 2008 – badanie retrospektywne do którego włączono 12 pacjentów z czego 7 otrzymywało sunitynib, a 5 sorafenib;
 - Keizman 2016 – badanie retrospektywne, do którego włączono 36 pacjentów z czego wszyscy otrzymywali sunitynib;
 - Tannir 2012 – badanie prospektywne, do którego włączono 5 pacjentów z czego wszyscy otrzymywali sunitynib;
 - Lee 2012 – badanie prospektywne, do którego włączono 3 pacjentów z czego wszyscy otrzymywali sunitynib;
- przegląd systematyczny Fernandez-Pello 2017, w którym porównano różne terapie systemowe stosowane w leczeniu niejasnokomórkowych nowotworów nerek. W ramach włączonych badań dwa z nich odnosiły się do leczenia niejasnokomórkowego raka nerki o typie chromofobnym: ESPN oraz ASPEN.
- Keizman 2016 – badanie retrospektywne, włączone w ramach analizy skuteczności praktycznej, w którym oceniano skuteczność sunitynibu w leczeniu pacjentów z przerzutowym rakiem chromofobnym (ang. *metastatic chromophobe renal cell carcinoma*, mchrRCC) i porównywaną ją z wynikami uzyskanymi wśród pacjentów z rakiem przerzutowym jasnokomórkowym (ang. *metastatic clear cell renal carcinoma*, mccRCC). Do badania włączono 36 pacjentów.

W ramach powyższych badań, celem oceny skuteczności posłużono się następującymi punktami końcowymi:

- CR – odpowiedź całkowita, ang. *complete response*;
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi, ang. *objective response ratio*;
- OS – przeżycie całkowite, ang. *overall survival*;
- PFS – przeżycie wolne od progresji, ang. *progression free survival*;
- PR – odpowiedź częściowa, ang. *partial response*;
- SD – stabilizacja choroby, ang. *stable disease*;

Skuteczność

Zgodnie z badaniami zawartymi w przeglądzie Papanikolaou 2019 uzyskano następujące wyniki:

- Armstrong 2016 (ASPEN):
 - mediana OS wynosiła 31,5 mies. (95% CI: 14,8; NO) u pacjentów przyjmujących SUN i 13,2 mies. (95% CI: 9,7; 37,9) u pacjentów przyjmujących EWE;
 - mediana PFS wynosiła 5,5 mies. (95% CI: 3,2; 19,7) u pacjentów przyjmujących SUN i 11,4 mies. (95% CI: 5,7; 19,4) u pacjentów przyjmujących EWE;
 - ORR wynosił 10% u pacjentów przyjmujących SUN i 33% u pacjentów przyjmujących EWE;
 - CR lub PR odnotowano u 1 pacjenta przyjmującego SUN oraz u 2 pacjentów przyjmujących EWE;
- Tannir 2014 (ESPN):
 - mediana OS wynosiła 31,6 mies. u pacjentów przyjmujących SUN i 25,1 mies. u pacjentów przyjmujących EWE;
 - mediana PFS wynosiła 8,9 mies. u pacjentów przyjmujących SUN. U pacjentów przyjmujących EWE mediana nie została osiągnięta;
 - nie podano wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie;
- Choueiri 2008:
 - nie podano wyników w zakresie OS;
 - mediana PFS wynosiła 8,0 mies. u pacjentów przyjmujących SUN i 27,5 mies. u pacjentów przyjmujących SOR;
 - ORR wynosił 14,2% u pacjentów przyjmujących SUN i 40,0% u pacjentów przyjmujących SOR;
 - PR odnotowano u 1 pacjenta przyjmującego SUN oraz u 2 pacjentów przyjmujących SOR;
 - SD odnotowano u 6 pacjenta przyjmującego SUN oraz u 3 pacjentów przyjmujących SOR;
- Keizman 2016:
 - mediana OS u pacjentów przyjmujących SUN wynosiła 26 mies. (+/- 10);
 - mediana PFS u pacjentów przyjmujących SUN wynosiła 10 mies. (+/- 9);
 - ORR u pacjentów przyjmujących SUN wynosił 27,7%;

- PR odnotowano u 10 pacjentów przyjmujących SUN;
- SD odnotowano u 18 pacjentów przyjmujących SUN;
- PD odnotowano u 8 pacjentów przyjmujących SUN;
- u żadnego z pacjentów nie odnotowano CR;
- Tannir 2012:
 - mediana OS u pacjentów przyjmujących SUN wynosiła 16,8 mies – wynik odnosi się dla całej grupy badanej (tj. pacjentów z niejasnokomórkowym RCC), a nie tylko z rakiem chromofobnym;
 - mediana PFS u pacjentów przyjmujących SUN wynosiła 12,7 mies. (95% CI: 8,5; NO);
 - ORR u pacjentów przyjmujących SUN wynosił 40%;
 - PR odnotowano u 2 pacjentów przyjmujących SUN;
 - SD odnotowano u 3 pacjentów przyjmujących SUN;
 - u żadnego z pacjentów nie odnotowano CR oraz PD;
- Lee 2012:
 - nie podano wyników w zakresie OS oraz PFS;
 - ORR u pacjentów przyjmujących SUN wynosił 33,3%;
 - PR odnotowano u 1 pacjenta przyjmującego SUN;
 - SD odnotowano u 2 pacjentów przyjmujących SUN;
 - u żadnego z pacjentów nie odnotowano CR oraz PD.

W ramach przeglądu Fernandez-Pello 2017 przedstawiono dwa badania dotyczące leczenia niejasnokomórkowego raka nerki o typie chromofobnym: ESPN oraz ASPEN. Wyniki z tych badań przedstawiono w ramach powyżej przytoczonego przeglądu Papanikolaou 2019, dlatego też odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników. Należy jednak wspomnieć iż wskazano, że w ramach oceny badania ASPEN nie przedstawiono bezpośrednich wyników dla OS, natomiast w tekście publikacji wskazano, iż w ramach analizy poszczególnych podtypów nccRCC nie wykazano żadnych istotnych statystycznie różnic. Dodatkowo podano, że w ramach badania ASPEN nie wykazano różnic istotnych statystycznie w zakresie PFS dla porównania SUN vs EWE.

Wyniki badania Keinzman 2016 również przedstawiono w ramach powyżej przytoczonego przeglądu Papanikolaou 2019, dlatego też odstąpiono od ponownego przedstawiania wyników.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z ChPL Sutent, najcięższe działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem to: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforacja przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego oraz krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Sutent (sunitynib) należą:

- zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia;
- zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy;
- zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt;

- zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku, dysgeuzja, ageuzja;
- zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, krwotok z nosa, kaszel;
- zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (zapalenie jamy ustnej i afty jamy ustnej), ból brzucha (ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu), wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia;
- zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przebarwienia skóry (zażółcenie skóry, przebarwienia skórne i zaburzenia pigmentacji), zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka (łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka), zmiany koloru włosów, suchość skóry;
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból w kończynach, bóle stawowe, ból pleców;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zapalenie błon śluzowych, zmęczenie (zmęczenie, astenia), obrzęk (obrzęk twarzy, obrzęk oraz obrzęk obwodowy), gorączka.

Dodatkowa analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Zidentyfikowano dodatkowo opis przypadku Michalaki 2012. Na podstawie badań ultrasonograficznych i tomograficznych stwierdzono u pacjenta złośliwą masę zajmującą przestrzeń w górnym biegunie prawej nerki. W 2003 r. przeprowadzono radyklaną nefrektomię. W badaniu histopatologicznym potwierdzono raka chromofobnego.

Po 3 latach od nefrektomii, stwierdzono przerzuty do wątroby i kości. Chorobę uznano za zaawansowaną i rozpoczęto terapię sunitynibem w dawce 50 mg raz na dobę według schematu 4/2 (cztery tygodnie leczenia i dwa tygodnie przerwy w cyklu leczenia). U pacjenta zastosowano również infuzje kwasu zoledronowego, w przypadku przerzutów do kości zastosowano CyberKnife. Z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony układu pokarmowego, konieczna była redukcja dawki sunitynibu po 3 miesiącach terapii do 37,5 mg. U pacjenta stwierdzono częściową odpowiedź na leczenie sunitynibem, maksymalną odpowiedź na leczenie uzyskał w 9 miesiącu terapii. Leczenie sunitynibem było kontynuowane przez kolejne 4 lata, pomimo nasilenia choroby kości. Po 50 miesiącach terapii przerwano podawanie sunitynibu z powodu postępu choroby w wątrobie. Rozpoczęto terapię sorafenibem (800 mg/d) – po początkowej stabilizacji choroby, po 3 miesiącach stwierdzono postęp choroby w wątrobie i kościach. Rozpoczęto stosowanie ewerolimusu (10 mg/d). W momencie publikacji raportu, 5 miesięcy po rozpoczęciu terapii ewerolimusem, stwierdzono ciągłe stopniowe zmniejszanie przerzutów w wątrobie, dobre samopoczucie pacjenta oraz tolerancję leczenia bez znaczącej toksyczności.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji (wskazanie rejestracyjne: rak nerkowokomórkowy z przerzutami). Pozytywna relacja została potwierdzona w dokumencie EMA dotyczącym kroków proceduralnych podjętych przez EMA i dostępnych informacji naukowych po uzyskaniu zezwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Sutent. W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Sutent (sunitynib), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Wśród ograniczeń wyników analizy klinicznej należy wymienić następujące kwestie:

- w żadnym z włączonych do niniejszego opracowania badań nie oceniano bezpieczeństwa ani jakości życia u pacjentów z rakiem chromofobnym leczonych sunitynibem;
- oba włączone do niniejszego opracowania przeglądy systematyczne, Papanikolaou 2019 i Fernandez-Pello 2017 zostały ocenione przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II jako przeglądy umiarkowanej jakości, natomiast badanie Keizman 2016 zostało ocenione na 6/8 pkt w skali NICE (utrata punktów ze względu na brak sprecyzowania kryteriów włączenia i wykluczenia oraz brak stwierdzenia, że pacjenci byli włączani kolejno);
- w obu włączonych do niniejszego opracowania przeglądach systematycznych włączono te same badania RCT: ASPEN i ESPN;
- w przeglądzie systematycznym Papanikolaou 2019 analizowano pacjentów, którzy uprzednio otrzymali terapię systemową (maksymalnie 2 linie);
- populacja włączona do badania Keizman 2016 nie w pełni odpowiadała populacji wnioskowanej: nie wszyscy pacjenci mieli wcześniejszą nefrektomię (75%), 31% miało przerzuty do wątroby, a 36% do kości;
- w badaniu Keizman 2016 liczebność populacji była mała (N=36).

Efektywność technologii alternatywnych

Technologią alternatywną dla omawianej stanowią: ewerolimus oraz pazopanib. Skuteczność ewerolimusu względem sunitynibu została przedstawiona w ramach wyżej przytoczonych przeglądów: Papanikolaou 2019, Fernandez-Pello 2017.

W ramach retrospektywnego badania Yip 2017 porównywano terapie celowane stosowane w leczeniu raka chromofobnego, w tym: sunitynibu, pazopanibu i ewerolimusu. Do badania włączono ogółem 109 pacjentów z chrRCC, 89% z nich przeszło wcześniej nefrektomię. W pierwszej linii leczenia 65 (60%) pacjentów otrzymywało sunitynib, 11 (10%) – pazopanib, a 4 (3,7%) ewerolimus.

Zgodnie z przedstawionymi wynikami mediana OS dla poszczególnych leków wynosiła:

- w grupie sunitynibu – 21,1 mies. (95% CI: 15,8; 31,4);
- w grupie pazopanibu – 29,4 mies. (95% CI: 11,9; NO);
- w grupie ewerolimusu – mediana nie została osiągnięta (95% CI: 4,8; NO).

W badaniu Yip 2017 nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Ocena konkurencyjności cenowej

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii (3 miesiące) sunitynibem wynosi [REDAKTOWANE]. Natomiast koszt 2 cykli leczenia oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 42,62 tys. PLN brutto. Koszt 3 miesięcy terapii za pomocą komparatorów oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi:

- 15,4 tys. PLN dla ewerolimusu;
- 37,6 tys. PLN dla pazopanibu.

Ograniczenia

Powyższe oszacowania mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistego czasu leczenia, zastosowanego dawkowania czy istniejących umów podziału ryzyka.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców

Na podstawie otrzymanych opinii eksperckich w niniejszym opracowaniu przyjęto, iż liczebność populacji docelowej wynosi 65 pacjentów (zakres: 30; 100).

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych 2 cykli (3 miesiące terapii) ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 65 pacjentów wyniesie [REDACTED] wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 2,77 mln PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, liczby pacjentów czy czasu leczenia.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych:

- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019;
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2013;
- European Association of Urology (EAU) z 2020;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) z 2019;
- European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2009.

Odnajdzone polskie wytyczne przede wszystkim odnoszą się ogólnie do leczenia raka nerki, bez wskazania na typ jasno- lub niejasnokomórkowy. Jedynie w wytycznych PTOK 2013 wskazano, iż u pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem, w pierwszej linii leczenia należy zastosować terapię temsyrolimusem. Natomiast w wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie (w tym sunitynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki (nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego).

W wytycznych europejskich wskazano, iż w leczeniu raka niejasnokomórkowego, powinien być stosowany sunitynib (EAU 2020, ESMO 2019, EORTC 2009). Jako alternatywne opcje terapeutyczne w wytycznych wskazuje się na ewerolimus (EAU 2020, ESMO 2019), pembrolizumab (EAU 2020) i pazopanib (ESMO 2019). W najnowszych wytycznych (EAU 2020) stwierdzono, iż dowody na skuteczność pembrolizumabu opierają się tylko na jednoramiennym badaniu II fazy i w związku z tym, może być on być rozważany w leczeniu non-ccRCC ze względu na niezaspokojoną potrzebę. W najstarszych z odnalezionych wytycznych (EORTC 2009) wskazano także na możliwość zastosowania u pacjentów z non-ccRCC bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem alfa, a pacjentów niekwalifikujących się do terapii sunitynibem bądź bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem alfa można zastosować sorafenib.

Jedynie w wytycznych ESMO 2019 odniesiono się do schematu postępowania w raku niejasnokomórkowym typu chromofobowego. Rekomendowanymi terapiami są: sunitynib, pazopanib oraz ewerolimus.

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 5.05.2020 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1101.2020.AK), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2019 r., poz. 1373, z późn. zm), na podstawie Opinia Rady Przejrzystości nr 136/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu oraz raportu nr OT.422.51.2020 pt. Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych