



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

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

Nr: OT.422.51.2020

Data ukończenia: 3 czerwca 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Europe MA EEIG).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Pfizer Europe MA EEIG) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Pfizer Europe MA EEIG).

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AMSTAR	narzędzie służące do oceny poprawności przeprowadzonego przeglądu systematycznego (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis)
BHD	zespół Brita, Hogg i Dubégo (ang. Birt-Hogg-Dubé syndrome)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
chRCC/ chrRCC	rak chromofobny (ang. chromophobe renal cell carcinoma)
CI	przedział ufności (confidence interval)
CR	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
CSS	przeżycie specyficzne dla nowotworu (ang. cancer-specific-survival)
CTH	chemioterapia
EACT	European Association for Cancer Research
EAN	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
EAU	European Association of Urology
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
EPAR	European Public Assessment Report
ESMO	European Society for Medical Oncology
ESTRO	European Society for Radiotherapy and Oncology
EWE	ewerolimus
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour)
GRADE	system służący do stopniowania jakości danych naukowych (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
HR	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IMDC	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
INF	interferon
ISOBM	International Society of Oncology and Biomarkers
ISOPP	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
mccRCC	rak przerzutowy jasnokomórkowy (ang. metastatic clear cell renal carcinoma)
mchRCC	przerzutowy rak chromofobny (ang. metastatic chromophobe renal cell carcinoma)
MRCC	rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma)
MSKCC	skala rokownicza Motzera (ang. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)
MZ	Ministerstwo Zdrowia

N	liczba pacjentów w grupie / badaniu
n	liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
nccRCC / nonccRCC	rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non clear cell renal cell carcinoma)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	skala stosowana w ocenie wiarygodności badań bez grupy kontrolnej
NO	nie osiągnięto
NOS	skala oceny badań obserwacyjnych z grupą kontrolną (ang. Newcastle-Ottawa Scale)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
ORR	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
OS	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
PD	progresja choroby (ang. progressive disease)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
PICOS	schemat PICO: populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe, rodzaj badania (ang. population, intervention, comparison, outcome, study design)
pNET	nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumours)
PR	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
pT1a	kategoria zaawansowania patologicznego nowotworu wg klasyfikacji TNM: ognisko pierwotne < 1 cm
pT3aN0	kategoria zaawansowania patologicznego nowotworu wg klasyfikacji TNM: guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową około-nerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty oraz nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
PTO	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PTU	Polskie Towarzystwo Urologiczne
QT	fragment zapisu elektrokardiograficznego od początku załamka Q do końca załamka T
RCC / NRK	rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
RDTL	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
RFS	przeżycie bez nawrotów choroby (ang. recurrence-free survival)
RSS	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
SD	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SOR	sorafenib
SRP	stanowisko Rady Przejrzystości
SUN	sunitynib
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu (ang. Classification of Malignant Tumors)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
VAT	podatek od towarów i usług (ang. value-added tax)
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonia naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
VHL	Zespół von Hippel-Landau (ang. von Hippel-Lindau)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści.....	6
1. Podsumowanie	7
2. Problem decyzyjny	10
2.1. Problem zdrowotny	10
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	12
2.3. Oceniana technologia	12
3. Efektywność kliniczna i praktyczna	14
3.1. Przegląd Agencji.....	14
3.1.1. Opis metodyki przeglądu	14
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu.....	14
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	16
3.2. Dodatkowe informacje.....	20
4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania.....	22
5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna	23
6. Konkurencyjność cenowa	27
7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	29
8. Piśmiennictwo.....	30
9. Załączniki	31
9.1. Strategie wyszukiwania publikacji.....	31

1. Podsumowanie

Problem decyzyjny

Celem niniejszego opracowania jest ocena zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Sutent (sunitynib), kapsułki á 50 mg we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Zlecenie wystosowano w oparciu o art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach.

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej: **dotychczas brak leczenia farmakologicznego, wcześniejsze leczenie: nefrektomia; dokładne rozpoznanie: rak chromofobny pT3aN0, rozsiew do wątroby i kości; stan po leczeniu raka brodawkowatego tarczycy pT1a; brak możliwości zastosowania leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego (dobry stan sprawności, prawidłowe wyniki badań, nie znajduje się w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu wg skali MSKCC).**

Produkt leczniczy Sutent (sunitynib) w 2008 r. oraz w 2009 r. był oceniany w Agencji we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka nerki z przerzutami.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

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 łitego 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 uwzględniania 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 uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet. Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy, typ chromofobny stanowi 4-5% przypadków RCC.

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Maciej Krzakowski, 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 rozpoznań raka chromofobowego wynosi około 250 chorych rocznie.”

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%. Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Maciej Krzakowski, wskazał, iż „raki chromofobowe cechują się mniej agresywnym przebiegiem niż raki jasnokomórkowe (mniejsze zaawansowanie miejscowe w chwili rozpoznania i mniejsza skłonność do przerzutowania)”.

Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

Wszyscy eksperci (prof. M. Krzakowski, dr E. Filipczyk-Cisarż, dr W. Bal), ankietowani przez Agencję, wskazali, iż skutkami następstw ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą choroba oraz obniżenie jakości życia.

Dwóch ekspertów doprecyzowało, iż wymienione przez nich następstwa dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki. Natomiast zgodnie z jedną opinią bez wdrożenia wnioskowanej technologii „chory pozostanie bez leczenia onkologicznego, co nieuchronnie zmierza do w/w danych”.

Efektywność kliniczna i praktyczna

W wyniku przeglądu systematycznego Agencji odnaleziono dwa przeglądy systematyczne: Papanikolaou 2019 (dotyczący populacji pacjentów z chromofobnym rakiem nerki, chorobą przerzutową), Fernandez-Pello 2017 (obejmujący leczenie nowotworów niejaskokomórkowych, w przeglądzie przedstawiono wyniki odnoszące się do raka chromofobnego) oraz jednoramienne retrospektywne badanie Keizman 2016, włączone w ramach analizy skuteczności praktycznej.

W publikacji Papanikolaou 2019 włączono 6 badań, w których oceniano sunitynib (2 RCT: ASPEN i ESPN, w których porównywano sunitynib z ewerolimusem u pacjentów z rakiem chromofobnym, retrospektywne badanie Choueiri 2008 porównujące sunitynib vs. sorafenib, 2 jednoramienne prospektywne badania Tannir 2012, Lee 2012 oraz 1 jednoramienne badanie retrospektywne Keizman 2016). W odniesieniu do poszczególnych punktów końcowych wykazano:

- przeżycie całkowite (OS) – w badaniach porównawczych pacjenci w grupach stosujących sunitynib osiągnęli dłuższą medianę OS niż pacjenci otrzymujący ewerolimus (ASPEN: SUN vs EWE, mediana (95% CI): 31,5 mies. (14,8; NO) vs 13,2 mies. (9,7; 37,9) oraz ESPN: SUN vs EWE, mediana: 31,6 mies. vs 25,1 mies.). W badaniach jednoramiennych uzyskane mediany OS wyniosły: Keizman 2016: mediana: 26 mies. (+/- 10) oraz Tannir 2012: 16,8 mies. (dane dla całej grupy badanej, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym RCC);
- przeżycie wolne od progresji (PFS) – w jednym badaniu pacjenci w grupie sunitynibu uzyskali krótsze PFS niż w grupie ewerolimusu (ASPEN: SUN vs EWE, mediana (95% CI): 5,5 mies. (3,2; 19,7) vs 11,4 mies. (5,7; 19,4)), natomiast w drugim badaniu (ESPN) mediana PFS w grupie sunitynibu wyniosła 8,9 mies., a w grupie ewerolimusu nie została osiągnięta. Dla porównania sunitynibu z sorafenibem, w grupie SUN mediana PFS była krótsza niż w grupie SOR (odpowiednio: 8,0 mies. Vs 27,5 mies.);

W publikacji Fernandez-Pello 2017 włączono 2 badania dotyczące pacjentów z rakiem chromofobnym: ASPEN i ESPN, włączone również do opisanego powyżej przeglądu systematycznego Papanikolaou 2019. W publikacji Fernandez-Pello 2017 Przedstawiono te same wyniki badań ASPEN i ESPN odnoszące się do PFS oraz do OS z badania ESPN. W odniesieniu do wyników OS z badania APEN wskazano jedynie, iż w ramach analizy poszczególnych podtypów nccRCC nie wykazano żadnych różnic w zakresie OS.

Skuteczność praktyczna: W badaniu Keizman 2016, u pacjentów z rakiem chromofobnym korzyść kliniczną (pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź lub u których stwierdzono stabilną chorobę) z terapii sunitynibem uzyskało 78% pacjentów, natomiast progresję choroby w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii stwierdzono u 22%. Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, a mediana OS: 26 miesięcy. W badaniu tym nie oceniano profilu bezpieczeństwa stosowania sunitynibu.

Dodatkowo, pomimo odnalezienia i włączenia do niniejszego przeglądu dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności, w ramach dodatkowych informacji opisano publikację Michalaki 2012, w której zawarto opis przypadku pacjenta ściśle odpowiadającego wnioskowanej populacji, tj.: rak chromofobny, wcześniejsza nefrektomia, obecność przerzutów do wątroby i kości oraz zastosowanie sunitynibu w ramach pierwszej linii leczenia. U 43-letniego pacjenta stwierdzono złośliwą masę w prawej nerce, po przeprowadzonej radykalnej nefrektomii, 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. Zastosowano również infuzje kwasu zoledronowego, w przypadku przerzutów do kości zastosowano CyberKnife. Z powodu zdarzeń niepożądanych konieczna była redukcja dawki sunitynibu po 3 miesiącach terapii. 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. Zastosowano terapię sorafenibem, a następnie ewerolimusem.

Zgodnie z ChPL Sutent do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych produktu leczniczego Sutent (sunitynib) należą: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia, niedoczynność tarczycy, zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt, bezsenność, zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku, dysgeuzja, ageuzja, nadciśnienie tętnicze, duszność, krwotok z nosa, kaszel, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia, przebarwienia skóry, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, wysypka, zmiany koloru włosów, suchość skóry, ból w kończynach, bóle stawowe, ból pleców, zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, obrzęk, gorączka.

Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

EMA w swoim raporcie oceniającym potwierdziła skuteczność sunitynibu we wskazaniu rejestracyjnym (tj. rak nerkowokomórkowy z przerzutami). Wskazano, iż relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania sunitynibu jest pozytywna dla zarejestrowanych wskazań (oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym).

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji (wskazanie rejestracyjne: rak nerkowokomórkowy z przerzutami). W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym leku Sutent (sunitynib), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Eksperci ankietowani przez Agencję wskazywali:

- „relacja jest trudna do oceny z uwagi na brak dostatecznej dokumentacji na temat skuteczności sunitynibu w raku chromofobowym nerki” – prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej);
- „profil toksyczności w/w preparatu jest dobrze kontrolowany, więc korzyść leczenia jest w postaci PFS i poprawie komfortu życia pacjentów” – dr Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej);
- „korzyść umiarkowana, ryzyko niewielkie” – dr Wiesław Bal (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej).

Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej alternatywnymi opcjami lekowymi są pazopanib i ewerolimus.

Opis efektywności klinicznej komparatorów:

W retrospektywnym badaniu Yip 2017 porównywano terapie celowane stosowane w leczeniu raka chromofobnego, w tym stosowanie 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. Wykazano, iż mediana OS wyniosła odpowiednio: 21,1 mies. (95% CI: 15,8; 31,4) u pacjentów stosujących sunitynib, 29,4 mies. (95% CI: 11,9; NO) u pacjentów stosujących pazopanib, a u pacjentów stosujących ewerolimus nie osiągnięto mediany OS (95% CI: 4,8; NO). Nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Efektywność kliniczną ewerolimusu w leczeniu pacjentów z rakiem chromofobowym opisano również w rozdziale dot. efektywności klinicznej wnioskowanej technologii (wyniki przeglądów systematycznych Papanikolaou 2019 i Fernandez-Pello 2017).

Konkurencyjność cenowa

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii (3 miesiące) sunitynibem wynosi ██████████ PLN brutto. 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 12,5 tys. PLN dla ewerolimusu oraz 37,6 tys. PLN dla pazopanibu.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 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 miesięcy terapii) ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 65 pacjentów wyniesie:

- dla sunitynibu: ██████████ PLN brutto wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 2,77 mln PLN brutto.

Natomiast koszt finansowania 3 miesięcy terapii technologii alternatywnych u 65 pacjentów wyniesie:

- dla ewerolimusu: 1 mln PLN według danych z obwieszczenia MZ;
- dla pazopanibu: 2,4 mln PLN według danych z obwieszczenia MZ.

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 14.05.2020 r., znak PLD.4530.1220.AK (data wpływu do Agencji 14.05.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Sutent (sunitynib), kapsułki á 50 mg we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

We wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- dotychczas brak leczenia farmakologicznego, wcześniejsze leczenie: nefrektomia,
- dokładne rozpoznanie: rak chromofobny pT3aN0, rozsiew do wątroby i kości,
- stan po leczeniu raka brodawkowatego tarczycy pT1a,
- brak możliwości zastosowania leczenia temsyrolimusem w ramach programu lekowego (dobry stan sprawności, prawidłowe wyniki badań, nie znajduje się w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu wg skali MSKCC).

Produkt leczniczy Sutent (sunitynib) w 2008 r. oraz w 2009 r. był oceniany w Agencji we wskazaniu: leczenie zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia (stanowiska Rady Konsultacyjnej: Uchwała RK nr 56/16/2008, Stanowisko RK nr 19/05/2009).

2.1. Problem zdrowotny

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

Definicja

Poszczególne podtypy raka nerki rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne. Rak nerkowokomórkowy (RNK, ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (4-5% przypadków).

Tabela 1. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych (RCC)

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	zespół VHL	sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, glikogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych	10-15	dotyczą C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp 2)	obustronny, wieloogniskowy	komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak najlepiej rokujący	komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikronaczynia

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Onocytoma	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 27.05.2020 r.)]

Zgodnie z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ, rozpoznanie u pacjenta, którego dotyczy zlecenie to: rak chromofobny pT3aN0, tj.

- T3a – guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty oraz
- N0 – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

Epidemiologia

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem łitego 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., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie zachorowania na RCC, bez uwzględniania 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 uwzględniania raka miedniczki nerkowej) w Polsce, w 2017 r. wyniósł 4,51 dla mężczyzn i 1,83 dla kobiet.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC, natomiast typ chromofobny to 4-5% przypadków RCC.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 27.05.2020 r.)]

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) 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 rozpoznań raka chromofobowego wynosi około 250 chorych rocznie.”

Rokowanie

Na rokowanie u chorych na RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%. W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Tabela 2. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

[Szczeklik 2018, PTOK 2013]

Rokowanie w raku chromofobowym jest relatywnie dobre, z wysokim 5-letnim przeżyciem bez nawrotów (ang. recurrence-free survival, RFS) i 10-letnim przeżyciem specyficznym dla nowotworu (ang. cancer-specific-survival, CSS).

[EAU 2020]

Ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż „raki chromofobowe cechują się mniej agresywnym przebiegiem niż raki jasnokomórkowe (mniejsze zaawansowanie miejscowe w chwili rozpoznania i mniejsza skłonność do przerzutowania)”.

2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioski

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję. Przedstawione w niniejszym opracowaniu opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 3. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Warszawie	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie w Gliwicach
Przedwczesny zgon	X	X	X
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Również dr Wiesław Bal wskazał, że wskazane przez niego skutki następstw ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki. Natomiast zgodnie z opinią dr Emilii Filipczyk-Cisarż „bez wdrożenia w/w technologii, chory pozostanie bez leczenia onkologicznego, co nieuchronnie zmierza do w/w danych”.

2.3. Oceniana technologia

Tabela 4. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Sutent]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Sutent (sunitynib), kapsułki á 50 mg, opakowanie á 28 kapsułek, kod EAN 05909990079391
Wnioskowane wskazanie	rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu <ul style="list-style-type: none"> • brak leczenia farmakologicznego, wcześniejsze leczenie

Wskazania zarejestrowane	<u>Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. Gastrointestinal stromal tumour, GIST)</u> Sutent jest wskazany w leczeniu GIST nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję. <u>Rak nerkowokomórkowy z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma, MRCC)</u> Sutent jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego i (lub) raka nerkowokomórkowego z przerzutami (MRCC) u dorosłych. <u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumours, pNET)</u> Sutent jest wskazany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET) nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.
Wnioskowane dawkowanie	50 mg raz na dobę przez 4 tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa / 1 cykl leczenia
Droga podania	doustna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	2 cykle leczenia

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Sutent.

3. Efektywność kliniczna i praktyczna

3.1. Przegląd Agencji

3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania sunitynib u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym niejasnokomórkowym w stadium rozsiewu wykonano przeszukanie w następujących bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (via Ovid) i The Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 22.05.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 5. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	dorośli pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym niejasnokomórkowym (rak chromofobny) w stadium rozsiewu, po zastosowanej nefrektomii	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	sunitynib (SUN)	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> • opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy), • eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją, • eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji, • prospektywne badania obserwacyjne, • badania retrospektywne, • serie i opisy przypadków. 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • prace pogładowe, • przeglądy niesystematyczne
Inne	<ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne w pełnym tekście, • publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim 	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> • publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych, • badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania), • publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia

Selekcję badań wykonało trzech analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

Do niniejszego opracowania włączono następujące badania:

- przegląd systematyczny Papanikolaou 2019, dotyczący terapii systemowej w leczeniu pacjentów z chromofobnym rakiem nerki;
- przegląd systematyczny Fernandez-Pello 2017, w którym porównano różne terapie systemowe stosowane w leczeniu niejasnokomórkowych nowotworów nerek, w tym przedstawiono wyniki dotyczące niejasnokomórkowego raka nerki o typie chromofobnym;

- 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).

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki odnoszące się do populacji z rakiem chromofobnym.

Tabela 6. Charakterystyka badania Keizman 2016 włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>Keizman 2016</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> nie wskazano</p> <p>Dwóch autorów wskazało konflikt interesów</p>	<p>Wieloośrodkowe, międzynarodowe (10 ośrodków w 4 krajach: USA, Izrael, Korea Południowa i Turcja), retrospektywne badanie kohortowe, w którym oceniano skuteczność sunitynibu.</p> <p>Dane obejmowały pacjentów leczonych sunitynibem w pierwszej linii, między 1.02.2004 r. a 31.12.2014 r. Dane pacjentów zbierano retrospektywnie z elektronicznej dokumentacji medycznej i papierowej.</p> <ul style="list-style-type: none"> okres obserwacji: nie wskazano*; interwencja: <ul style="list-style-type: none"> sunityn b (SUN) – stosowany w ramach I linii leczenia, podawany doustnie, zwykle w dawce początkowej 50 mg raz dziennie, w 6 tygodniowych cyklach (4 tygodnie terapii i 2 tygodnie przerwy). Leczenie było kontynuowane do potwierdzenia progresji choroby, wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub zgonu. Obserwacja pacjentów składała się z regularnych badań fizycznych i laboratoryjnych (co 4-6 tyg.) oraz obrazowych (co 12-18 tyg.). 	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> aktywny postęp choroby <p><u>Liczba pacjentów:</u> 36</p>	<ul style="list-style-type: none"> przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival, PFS) PFS definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii SUN do wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. przeżycie całkowite (ang. overall survival, OS) OS definiowano jako czas od rozpoczęcia terapii SUN do wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny

* W badaniu Keizman 2016 nie wskazano okresu obserwacji, jednakże na zawartych w publikacji rycinach (a także w niniejszym opracowaniu – patrz ryc. 1. i ryc.2.) wyniki odnoszące się do pacjentów z mchrRCC przedstawiono dla około 45 mies. dla PFS i około 75 mies. dla OS.

Dodatkowo, pomimo odnalezienia i włączenia do niniejszego przeglądu dowodów naukowych z najwyższego poziomu wiarygodności, w ramach dodatkowych informacji (rozdz. 3.2. „Dodatkowe informacje” w niniejszym opracowaniu) opisano publikację Michalaki 2012, w której zawarto opis przypadku pacjenta ściśle odpowiadającego wnioskowanej populacji, tj.: rak chromofobny, wcześniejsza nefrektomia, obecność przerzutów do wątroby i kości oraz zastosowanie sunitynibu w ramach pierwszej linii leczenia.

Ograniczenia analizy:

- 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).

3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Wyniki przeglądu systematycznego

Tabela 7. Przeglądy systematyczne [Papanikolaou 2019, Fernandez-Pello 2017]

Przeгляд systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
<p>Papanikolaou 2019</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> nie otrzymano.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów.</p>	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE (via PubMed), Cochrane. Wyszukiwanie obejmowało okres do 03.03.2019 r.</p> <p>Dodatkowo przeszukano rejestr badań klinicznych <i>clinicaltrials.gov</i> oraz przeanalizowano abstrakty głównych konferencji o tematyce urologii onkologicznej i referencje przeglądów na temat chromofobowej postaci RCC.</p> <p>Słowa kluczowe: "Carcinoma, Renal Cell"[Mesh], kidney carcinoma, RCC, kidney tumor, chromophobe, chromophobe RCC, nonclear RCC, nonccRCC, metastatic RCC, advanced RCC.</p> <p>PICOS:</p> <p>P: pacjenci z chromofobowym rakiem nerki (chRCC)^A – choroba przerzutowa.</p> <p>I: leki ukierunkowane molekularnie stosowane w terapii systemowej: inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitynib, sorafenib, aksytnib, pazopanib, kabozatynib, tiwazanib, lenwatyn b), inhibitory mTOR (ewerolimus, temsyrolimus, bewacyzumab), immunoterapia (niwolumab, ipilimumab, pembrolizumab, interferon, interleukina-2), inne substancje stosowane w ramach leczenia systemowego.^B</p> <p>C: w przypadku badań porównawczych komparatorem może być każda z substancji wymienionych powyżej (I) lub placebo;</p> <p>O: przeżycie wolne od progresji (PFS), wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR) oceniane z uwzględnieniem kryteriów RECIST v1.1 (odpowiedź całkowita (CR), odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja choroby (SD), progresja choroby (PD)); przeżycie całkowite (OS).</p> <p>S: RCT, quasi-RCT, nierandomizowane badania porównawcze, prospektywne i retrospektywne badania kohortowe^A.</p> <p>Badania z mieszaną populacją (obejmujące różne typy histologiczne niejasnokomórkowego raka nerki) włączano tylko</p>	<p>Liczba włączonych badań: 15 (2 badania RCT, 7 prospektywnych i 6 retrospektywnych badań kohortowych).</p> <p>Sunitynib był przedmiotem oceny 6 badań, w których analizowano populacje z niejasnokomórkowym RCC (liczebności populacji w badaniach wynosiły od 31 do 108 pacjentów).</p> <p>Poniżej przedstawiono wyniki wyłącznie dla subpopulacji z typem chromofobowym.</p> <p>1) Armstrong 2016 (ASPEN) – RCT, N=16, SUN (n=10) vs EWE (n=6)</p> <p><u>OS SUN vs EWE, mediana (95% CI):</u> 31,5 mies. (14,8; NO) vs 13,2 mies. (9,7; 37,9)</p> <p><u>PFS SUN vs EWE, mediana (95% CI):</u> 5,5 mies. (3,2; 19,7) vs 11,4 mies. (5,7; 19,4)</p> <p><u>ORR SUN vs EWE:</u> 10% vs 33%</p> <p><u>CR lub PR SUN vs EWE, n:</u> 1 vs 2</p> <p>2) Tannir 2014 (ESPN) – RCT (crossover), N=12, SUN (n=6) vs EWE (n=6)</p> <p><u>OS SUN vs EWE, mediana:</u> 31,6 mies. vs 25,1 mies.</p> <p><u>PFS SUN vs EWE, mediana:</u> 8,9 mies. vs NO</p> <p><u>Odpowiedź na leczenie:</u> brak danych</p> <p>3) Choueiri 2008 – badanie retrospektywne, N=12, SUN (n=7) vs SOR (n=5)</p> <p><u>OS:</u> brak danych</p> <p><u>PFS SUN vs SOR, mediana:</u> 8,0 mies. vs 27,5 mies.</p> <p><u>ORR SUN vs SOR:</u> 14,2% vs 40%</p> <p><u>PR SUN vs SOR, n:</u> 1 vs 2</p> <p><u>SD SUN vs SOR, n:</u> 6 vs 3</p> <p>4) Keizman 2016 – badanie retrospektywne, N=36, SUN:</p>	<p>Przeгляд systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd umiarkowanej jakości¹</p> <p>Do oceny jakości badań autorzy przeglądu wykorzystali odpowiednie narzędzia, w tym: narzędzie Cochrane ROB 2.0 do oceny badań RCT oraz skalę NOS do oceny badań kohortowych. W badaniu RCT Armstrong 2016 ryzyko błędu systematycznego mogło być związane z brakiem zaślepienia w odniesieniu do pacjentów i personelu badania oraz punktów końcowych, natomiast w badaniu Tannir 2014 – z brakiem zaślepienia w odniesieniu do pacjentów i personelu badania. Uznano, że zarówno badania retrospektywne jak i prospektywne były metodologicznie poprawne. Badania otrzymały od 6 (Tannir 2012, Lee 2012, Choueiri 2008) do 9 (Keizman 2016) punktów w skali NOS. Zaznaczono natomiast, że niska liczebność analizowanych grup uniemożliwia wyciągnięcie jednoznacznych wniosków.</p> <p>Duża heterogeniczność w badaniach uniemożliwia wykonanie metaanalizy.</p>

¹ umiarkowana jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jednym ograniczeniem, ale nie są to wady krytyczne. Przegląd umiarkowanej jakości umożliwia wnioskowanie i kompleksowe podsumowanie wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>jeśli w publikacji podawano odrębne wyniki dla typu chromofobowego.</p> <p>Wyszukiwania nie ograniczono pod kątem języka ani daty publikacji.</p>	<p><u>OS, mediana</u>: 26 mies. (+/- 10)</p> <p><u>PFS, mediana</u>: 10 mies. (+/- 9)</p> <p><u>ORR</u>: 27,7%</p> <p><u>PR, n</u>: 10</p> <p><u>SD, n</u>: 18</p> <p><u>PD, n</u>: 8</p> <p><u>CR, n</u>: 0</p> <p>5) Tannir 2012 – badanie prospektywne, N=5, SUN:</p> <p><u>OS</u>: 16,8 mies. – dane dla całej grupy badanej, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym RCC</p> <p><u>PFS (mediana)</u>: 12,7 mies. (95% CI: 8,5; NO)</p> <p><u>ORR</u>: 40%</p> <p><u>PR, n</u>: 2</p> <p><u>SD, n</u>: 3</p> <p><u>CR, PD, n</u>: 0</p> <p>6) Lee 2012 – badanie prospektywne, N=3, SUN:</p> <p><u>OS, PFS</u>: brak danych</p> <p><u>ORR</u>: 33,3%</p> <p><u>PR, n</u>: 1</p> <p><u>SD, n</u>: 2</p> <p><u>CR, PD, n</u>: 0</p>	
<p>Fernandez-Pello 2017</p> <p><u>Źródła finansowania</u>:</p> <p>wskazano na brak sponsora badania.</p> <p>Brak informacji na temat konfliktu interesów</p>	<p>Porównanie efektywności i zdarzeń niepożądanych różnych terapii systemowych stosowanych w leczeniu niejasnokomórkowych nowotworów nerek (nccRCC).</p> <p>Wyszukiwania publikacji dokonano dnia 24 marca 2016 r. w bazach danych PubMed, EmBase, Cochrane library, Science Citation Index i Conference Proceedings Citation Index–Science.</p> <p>Użyto słów kluczowych: kidney carcinoma, renal cell carcinoma, non-clear cell RCC, papillary RCC, papillary 1 RCC, papillary 2 RCC, chromophobe RCC, advanced RCC, metastatic RCC, cytoreductive nephrectomy, drug therapy, active surveillance, adjuvant chemotherapy, systemic therapy, sorafenib, sunitin b, bevacizumab, axitinib, pazopanib, everolimus, temsirolimus, interferon (IFN), interleukin 2, dovitinib, cabozantinib, tivozan b, tivantinib, erlotinib, placebo, randomized controlled trial.</p> <p><u>Kryteria włączenia do opracowania</u></p>	<p><u>W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyłącznie wyniki dotyczące niejasnokomórkowego raka nerki o typie chromofobnym.</u></p> <p>W badaniach ESPN i ASPEN przedstawiono wyniki dla chromofobnego nccRCC</p> <p>OS</p> <p>ESPN:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib (n=6) – 31,6 miesięcy (95%CI: 14,2 – nie osiągnięto) • Ewerolimus (n=6) – 25,1 miesięcy (95%CI: 4,7 – nie osiągnięto) <p>ASPEN: nie przedstawiono bezpośrednich wyników dla OS, natomiast w tekście publikacji wskazano, iż w ramach analizy poszczególnych podtypów nccRCC nie wykazano żadnych różnic.</p> <p>PFS</p> <p>ESPN:</p>	<p>Ocena jakości przeglądu wg AMSTAR II: umiarkowana jakość</p>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
	<p>Typ badań uwzględnionych w publikacji: RCT, quasi-RCT, nierandomizowane badania porównawcze. Wykluczano wszystkie badania bez porównania.</p> <p>Populacje docelową stanowili pacjenci z przerzutowym nccRCC, niezależnie od przejścia nefrektomii oraz wcześniejszych linii terapii. W badaniu uwzględniono dane dla poszczególnych podtypów nccRCC, jeżeli były dostępne.</p> <p>W przypadku badań z populacją mieszaną (ccRCC i nccRCC) włączano badania, w których przedstawiono oddzielne wyniki dla subpopulacji nccRCC lub stanowili oni 90% łącznej populacji badania.</p> <p>Uwzględniono następujące terapie: sunitynib, sorafenib, axitinib, pazopanib, dovitinib, cabozantinib, tivantinib, erlotinib, bevacizumab, interleukina-2, IFN-α, 5-fluorouracil oraz inne, jeżeli zostały odnalezione w trakcie wyszukiwania.</p> <p>Oceniane punkty końcowe: OS, PFS, odpowiedź na leczenie według kryteriów RECIST, zdarzenia niepożądane.</p> <p>Do oceny włączonych badań wykorzystano narzędzie Cochrane Collaboration (RCT) lub zmodyfikowane Cochrane risk-of-bias tool.</p> <p>Meta-analizę przeprowadzono za pomocą: Cochrane RevMan version 5.2 software.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib (n=6) – 8,9 miesiąca • Ewerolimus (n=6) – nie osiągnięto <p><u>ASPNI:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Sunitynib – 5,5 miesiąca • Ewerolimus (n=6) – 11,4 <p>HR = 0,7 (80%CI: 0,3-1,7)</p>	

RECIST – *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*, mTOR - ssaczy cel rapamycyny (*mammalian target of rapamycin*); NO – nie osiągnięto;

^A – kryteria włączenia: pacjenci z lub bez przeprowadzonej uprzednio operacji; pacjenci mogli otrzymywać wcześniej leczenie systemowe lub być oporni na poprzednie leczenie; kryteria wykluczenia: opisy przypadków; badania obejmujące pacjentów z jasnokomórkowym RCC, badania obejmujące różne typy histologiczne niejasnokomórkowego raka nerki, w których nie podawano wyników w podziale na subgrupy; badania, w których terapię miały charakter neoadjuwantowy.

^B – uwzględniano wyłącznie badania, w których przedstawiano wyniki dla poszczególnych substancji, a nie zbiorczo – grup leków.

Wyniki skuteczności praktycznej

Badanie Keizman 2016 (publikacja włączona również do SR Papanikolaou 2019)

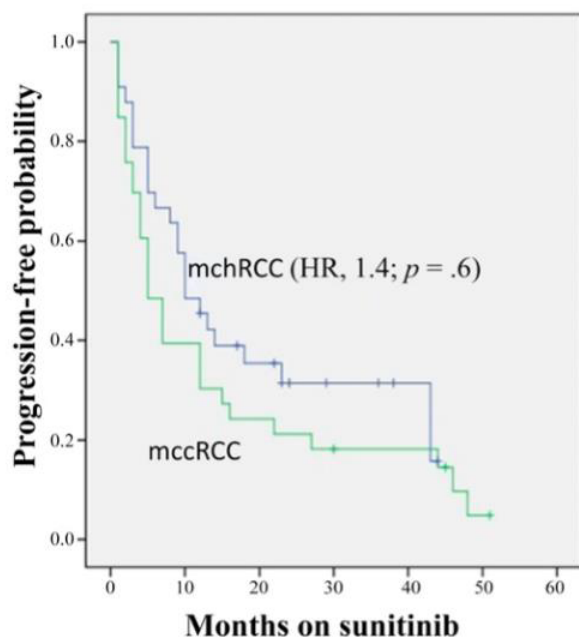
U pacjentów z rakiem chromofobnym korzyść kliniczną (pacjenci, którzy uzyskali częściową odpowiedź lub u których stwierdzono stabilną chorobę) z terapii sunitynibem uzyskało 78% pacjentów (n=28), natomiast progresję choroby w okresie 3 miesięcy od rozpoczęcia terapii stwierdzono u 22% (n=8). Mediana PFS wyniosła 10 miesięcy, a mediana OS: 26 miesięcy.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

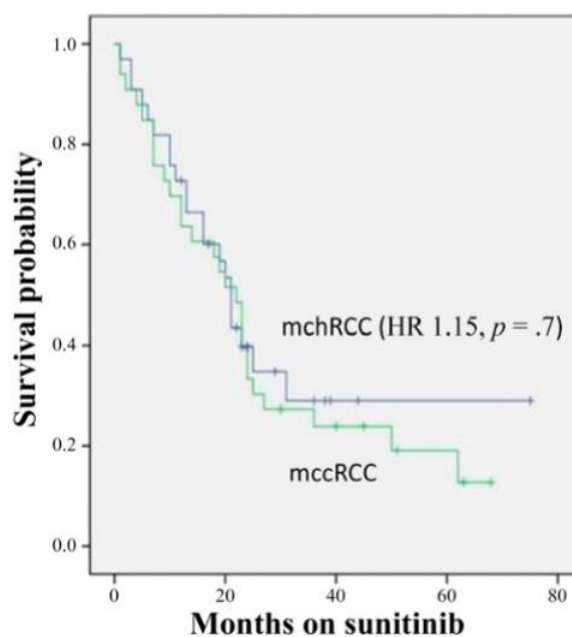
Tabela 8. Skuteczność praktyczna [badanie Keizman 2016]

Punkt końcowy		mchRCC N=36
Odpowiedź na leczenie, n (%)	częściowa	10 (28)
	stabilna choroba	18 (50)
	progresja choroby w okresie 12 tyg. od rozpoczęcia terapii SUN	8 (22)
PFS, mediana \pm SD (zakres) [mies.]		10 \pm 9 (1-44)
OS, mediana \pm SD (zakres) [mies.]		26 \pm 10 (1-75)

Skróty: SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)



Ryc. 1. Wykres Kaplana-Meiera – PFS stratyfikowane wg histologii: pacjenci z mchRCC vs pacjenci z mccRCC



Ryc. 2. Wykres Kaplana-Meiera – OS stratyfikowane wg histologii: pacjenci z mchRCC vs pacjenci z mccRCC

3.2. Dodatkowe informacje

Skuteczność praktyczna według ekspertów klinicznych

Eksperti ankietowani przez Agencję, przekazali następujące informacje dotyczące skuteczności praktycznej ocenianej technologii lekowej:

- prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej):

„Wartość sunitynibu w leczeniu chorych na uogólnionego raka chromofobowego nerki opiera się na opisach przypadków, co wynika z rzadkości występowania omawianego nowotworu. Podejmowane były próby stosowania sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu i ewerolimusu – uzyskiwane były obiektywne odpowiedzi (częstość – poniżej 30%). Określenie rzeczywistej wartości sunitynibu jest niemożliwe z powodu braku odpowiedniej dokumentacji naukowej.”

- dr Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej):

„Wydłużenie czasu wolnego od progresji PFS – 11 miesięcy, uzyskanie obiektywnych odpowiedzi uzyskano na poziomie 31% w porównaniu z terapią samym interferonem.”²

- dr Wiesław Bał (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej):

„Skąpe dane kliniczne. Odsetek odpowiedzi 10-25% PFS – ok 8 mcy. Lek – sunitynib jest umieszczony w zaleceniach ESMO³.”

Dodatkowe informacje – opis przypadku [badanie Michalaki 2012]

W badaniu Michalaki 2012 przedstawiono opis przypadku 43-letniego mężczyzny rasy kaukaskiej. 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 ciągle stopniowe zmniejszanie przerzutów w wątrobie, dobre samopoczucie pacjenta oraz tolerancję leczenia bez znaczącej toksyczności.

Informacje na podstawie ChPL

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;

² Źródła wskazane przez eksperta: Rekomendacje ESMO 2018, Onkologia Kliniczna pod redakcją M. Krzakowskiego, Rak nerki – współczesna diagnostyka i terapia pod redakcją Cezarego Szczylika

³ Źródło wskazane przez eksperta: <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma> Ther Adv Urol 2016, Vol. 8 (6): 348-371 DOI: 10.1177/1756287216663979

- 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 erytrodyzestezji 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.

Informacje ze stron URPL, EMA i FDA

Dnia 1.06.2020 r. analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie na stronach URPL, EMA i FDA w celu odnalezienia dodatkowych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania sunitynibu. Nie odnaleziono nowszych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania sunitynibu niż te uwzględnione w ChPL Sutent (ostatnia aktualizacja ChPL: 27.11.2019 r.).

4. 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. [EMA EPAR 2019]

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania) leku Sutent (sunitynib), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ekspert ankietowany przez Agencję, prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż „relacja jest trudna do oceny z uwagi na brak dostatecznej dokumentacji na temat skuteczności sunitynibu w raku chromofobowym nerki.”

Zgodnie z opinią dr Emilii Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) „profil toksyczności w/w preparatu jest dobrze kontrolowany, więc korzyść leczenia jest w postaci PFS i poprawie komfortu życia pacjentów”⁴.

Dr Wiesław Bał (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż korzyść jest „umiarkowana, ryzyko niewielkie”.

⁴ Źródła wskazane przez eksperta: Rekomendacje ESMO 2018, Onkologia Kliniczna pod redakcją M. Krzakowskiego, Rak nerki – współczesna diagnostyka i terapia pod redakcją Cezarego Szczylika

5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 26.05.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <https://ptok.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Onkologiczne (PTO): <https://pto.med.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU): <https://www.pturol.org.pl/>;
- ogólnoeuropejskie:
 - European Society for Medical Oncology (ESMO): <https://www.esmo.org/>;
 - European Association of Urology (EAU): <https://uroweb.org/>;
 - European Society for Radiotherapy and Oncology (ESTRO): <https://www.estro.org/>;
 - European Cancer Organisation: <https://www.europeancancer.org/>;
 - European Association for Cancer Research (EACR): <https://www.eacr.org/>;
 - European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) : <https://www.eortc.org/>;
- światowe:
 - International Society of Oncology Pharmacy Practitioners (ISOPP): <https://www.isopp.org/>;
 - International Society of Oncology and Biomarkers (ISOBM): <https://www.isobm.org/>.

Wytycznych poszukiwano również w trakcie selekcji badań do przeglądu przeprowadzonego w ramach niniejszego opracowania.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych: polskie z 2019 r. (PTU) i 2013 r. (PTOK) oraz europejskie z 2020 r. (EAU), z 2019 r. (ESMO) i z 2009 r. (EORTC). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTU 2019 (Polska)</p>	<p><u>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, podstawową metodą leczenia raka nerki w postaci miejscowej oraz miejscowo zaawansowanej jest postępowanie chirurgiczne. Jest to metoda z wyboru.</p> <p>Leczenie chorych z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy. Istotnym elementem leczenia tych chorych jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inh bitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, sunitynib, pazopanib, aksytynib, kabozantynib, lenwatyn b, tiwozanib) oraz inhibitory mTOR (temsirolimus, ewerolimus). Stosowane terapie systemowe mogą być ze sobą łączone, a odpowiednie leczenie dobiera się dzięki modelowi The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC).</p> <p><i>Źródło finansowania: nie wskazano</i></p> <p><i>Metodyka: opinie ekspertów, przegląd wytycznych</i></p> <p><i>Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</i></p>
<p>PTOK 2013 (Polska)</p>	<p><u>Wytyczne odnoszą się ogólnie do raka nerki</u></p> <p>Podstawową metodą postępowania u chorych na RNK stanowi leczenie chirurgiczne. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Zgodnie z wytycznymi, dotychczas nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.</p> <p>Leczenie systemowe</p> <p>U chorych z RNK leczenie systemowe można podejmować wyłącznie w przypadku dobrego stanu sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α. Klasykzna CTH jest nieskuteczna.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>W odniesieniu do pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym, wytyczne wskazują jedynie postępowanie w pierwszej linii leczenia u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem – rekomendowanym sposobem postępowania w tej grupie chorych jest terapia temsyrolimusem.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano Metodyka: przegląd piśmiennictwa Siła zaleceń / poziom dowodów: nie wskazano</p>
<p>EAU 2020 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka nerki – leczenie raka niejasnokomórkowego (non-ccRCC) Zarówno inhibitory mTOR, jak i terapie ukierunkowane na VEGF mają ograniczoną aktywność w leczeniu raka niejasnokomórkowego. Wskazano na nieistotnie statystycznie dłuższy PFS dla sunitynibu w porównaniu z ewerolimusem (2a)</p> <p>Według autorów wytycznych, sunitynib i ewerolimus pozostają opcjami terapeutycznymi w leczeniu pacjentów z non-ccRCC. Wskazano, że pacjenci z non-ccRCC mogą być kierowani do udziału w badaniach klinicznych.</p> <p>W leczeniu non-ccRCC stwierdzono skuteczność pembrolizumabu, jednakże dowody opierają się tylko na jednoramiennym badaniu II fazy. W związku z tym, pembrolizumab może być rozważany w leczeniu non-ccRCC ze względu na niezaspokojoną potrzebę.</p> <p>Źródło finansowania: European Association of Urology Metodyka: przegląd systematyczny publikacji, opinie panelu ekspertów Siła zaleceń: wg GRADE (2a – zalecenia opracowane na podstawie jednego badania RCT II fazy)</p>
<p>ESMO 2019 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące raka nerki – leczenie raka niejasnokomórkowego (non-ccRCC) Zgodnie z wytycznymi, obecnie dostępne dowody dotyczące leczenia raka niejasnokomórkowego opierają się głównie na niewielkich badaniach prospektywnych i analizach podgrup z większych badań, które koncentrują się głównie na testach inhibitora TKI lub mTOR. W wytycznych wskazano, że istnieją wiarygodne dane dotyczące stosowania sunitynibu w leczeniu non-ccRCC. Dostępne badania, w których włączano pacjentów z guzami brodawkowatymi i chromofobowymi, sugerują również, że pacjenci z niewyjaśnioną histologią komórek mogą odnieść korzyści z leczenia ewerolimusem, sorafenbem, pazopanibem lub temsyrolimusem.</p> <p><u>Zgodnie z wytycznymi, w ramach pierwszej linii leczenia systemowego raka chromofobowego można zastosować:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib (II, C); • pazopanib (IV, C); • ewerolimus (II, C). <p>Według autorów wytycznych, dostępne dane nie pozwalają na sformułowanie rekomendowanego postępowania w kolejnych liniach leczenia non-ccRCC.</p> <p>Źródło finansowania: nie wskazano; autorzy wskazali konflikt interesów Metodyka: przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów.</p> <p>Siła zaleceń: I – przynajmniej duże randomizowane badanie kontrolne z dobrej jakości metodyką lub metaanaliza dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności; II – małe badania randomizowane lub duże badania randomizowane z ryzykiem błędu (o niższej jakości metodycznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z przedstawioną heterogenicznością; III – badania kohortowe prospektywne, IV – badania kohortowe retrospektywne lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej; opisy przypadków; opinie eksperckie. Stopień rekomendacji: A: silne dowody dotyczące skuteczności ze znaczną kliniczną korzyścią (silna rekomendacja); B: silne lub umiarkowane dowody dotyczące skuteczności z ograniczoną kliniczną korzyścią (generalnie rekomendowane); C: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub kliniczna korzyść nie przeważa nad ryzykiem (opcjonalne); D: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (generalnie nierekomendowane); E: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych (nigdy nierekomendowane)</p>
<p>EORTC 2009 (Europa)</p>	<p>Wytyczne dotyczące przerzutowego raka nerki – leczenie przerzutowego raka niejasnokomórkowego (non-ccRCC) Zgodnie z wytycznymi, w leczeniu przerzutowego non-ccRCC u pacjentów z dobrym lub pośrednim rokowaniem w pierwszej linii leczenia powinien być stosowany sunitynib (1b). Jako alternatywę wskazano bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa (1a). U pacjentów niekwalifikujących się do wymienionych terapii można zastosować sorafenib (2). Wysokie dawki IL-2 stanowią opcję terapeutyczną dla wybranych pacjentów o wystarczająco dobrym stanie sprawnościowym (2).</p> <p>U pacjentów ze złym rokowaniem rekomendowana jest terapia temsyrolimusem (1b). W tej grupie pacjentów alternatywną terapią może być sunitynib (2).</p> <p>Źródło finansowania: grant od Wyeth Europe Ltd.; część autorów zgłosiła konflikt interesów Metodyka: przegląd piśmiennictwa, opinie ekspertów Poziom dowodów naukowych: 1a – przegląd systematyczny randomizowanych badań (RCT); 1b – jedno dobrej jakości badanie RCT; 2a – przegląd systematyczny badań kohortowych; 2b – jedno badanie kohortowe</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>(lub niskiej jakości badanie RCT); 3 – przegląd systematyczny badań kliniczno-kontrolnych; 4 – serie przypadków; 5 – opinie ekspertów.</i>

PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej; EAU – European Association of Urology; ESMO – European Society for Medical Oncology; EORTC – European Organisation for Research and Treatment of Cancer

Odnalezione 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 219), 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 jednych z odnalezionych wytycznych odniesiono się do schematu postępowania w raku niejasnokomórkowym typu chromofobowego (ESMO 2019). Rekomendowanymi terapiami są: sunitynib, pazopanib oraz ewerolimus.

Opinie ekspertów ankietowanych przez Agencję

Prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż „jedynym lekiem – refundowanym w Polsce (program lekowy) – stosowanym u chorych na raka nerki o innym typie histologicznym niż rak jasnokomórkowy jest temsyrolimus. Warunkiem stosowania temsyrolimusu jest niekorzystna kategoria rokownicza.”

Natomiast dr Emilia Filipczyk-Cisarż (Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazała: „Z uwagi na rodzaj utkania mikroskopowego – rak chromofobny, jedyną dostępną technologią dla w/w grupy nowotworów refundowanych przez NFZ w ramach Programu Lekowego jest temsyrolimus, ale możliwy do zastosowania u chorych z niekorzystnym rokowaniem wg skali MSKCC – chora nie spełnia w/w kryteriów. Trzy leki wykazały skuteczność w kluczowych badaniach III fazy: bewacyzumab z interferonem, sunitynib i pazopanib, wszystkie spowodowały wydłużenie przeżycia wolnego od progresji PFS. Lek sunitynib jest zalecany również w grupie nowotworów o utkaniu innym niż jasnokomórkowy, zwłaszcza, że efektywność w/w preparatu jest korzystniejszej grupie o pośrednim lub korzystnym rokowaniu.”

Zgodnie z opinią dr Wiesława Bala (Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej) u wnioskowanej populacji można zastosować „leczenie objawowe”.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis, odnalezione wytyczne kliniczne oraz opinie ekspertów klinicznych można stwierdzić, że **dla ocenianej technologii lekowej alternatywnymi opcjami lekowymi są pazopanib i ewerolimus.**

Efektywność technologii alternatywnych

Efektywność kliniczną ewerolimusu w leczeniu pacjentów z rakiem chromofobnym opisano już w rozdziale 3.1.3. niniejszego opracowania (patrz tab. 7. i tab. 8. – wyniki przeglądów systematycznych Papanikolaou 2019 i Fernandez-Pello 2017).

Pazopanib, ewerolimus

Badanie Yip 2017 to retrospektywne badanie porównujące terapie celowane stosowane w leczeniu raka chromofobnego, w tym stosowanie 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.

Tabela 10. Skuteczność I linii leczenia pacjentów z chrRCC – OS [badanie Yip 2017]

I linia leczenia	OS	
	Miesiące, mediana	95% CI
Sunitynib, N=65	21,1	15,8; 31,4
Pazopanib, N=11	29,4	11,9; NO
Ewerolimus, N=4	NO	4,8; NO

Skróty: OS – przeżycie całkowite, NO – nie osiągnięto

W badaniu Yip 2017 nie oceniano profilu bezpieczeństwa.

Pazopanib – bezpieczeństwo na podstawie ChPL Votrient

Ocenę bezpieczeństwa stosowania i tolerancji pazopanibu u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (całkowita liczba pacjentów n=1149) przeprowadzono na podstawie danych zebranych w głównym badaniu u pacjentów z rakiem nerki (VEG105192, n=290), w badaniu będącym przedłużeniem poprzedniego badania (VEG107769, n=71), w uzupełniającym badaniu II fazy (VEG102616, n=225) oraz w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844, n=557)

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT, zaburzenia rytmu serca typu *torsade de pointes* oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwiopłucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienny mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszcząca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadalowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej

Ewerolimus – bezpieczeństwo na podstawie ChPL Afinitor

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 879 pacjentów biorących udział w jedenastu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziło pięć randomizowanych, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowanych placebo badań III fazy oraz sześć otwartych badań I fazy i II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, osłabienie, świąd, zmniejszenie masy ciała, hipercholesterolemia, krwawienie z nosa, kaszel i ból głowy.

6. Konkurencyjność cenowa

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych – zgodnie z zapisami ustawy o świadczeniach.

Na podstawie analizy wytycznych klinicznych oraz opinii eksperta klinicznego, ankietowanego przez Agencję, można stwierdzić, że alternatywnymi opcjami leczenia we wnioskowanym wskazaniu mogą być pazopanib oraz ewerolimus.

Aktualny stan finansowania produktu leczniczego Sutent

Zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ (z dnia 18.02.2020 r.) produkt leczniczy Sutent (sunitynib) jest obecnie refundowany w ramach programów lekowych: B.3. „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10 C15, C16, C17, C18, C20, C48)” oraz B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”.

Obecnie, zgodnie z obwieszczeniem MZ, dostępne są 3 refundowane prezentacje leku Sutent:

- kapsułki twarde, 50 mg, opakowanie á 28 szt., kod EAN 05909990079391 (prezentacja zgodna z wnioskowaną): cena hurtowa brutto za opakowanie wynosi: 21 308,04 PLN,
- kapsułki twarde, 25 mg, opakowanie á 28 szt., kod EAN 05909990079384: cena hurtowa brutto za opakowanie wynosi: 10 654,02 PLN,
- kapsułki twarde, 12,5 mg, opakowanie á 28 szt., kod EAN 05909990079377: cena hurtowa brutto za opakowanie wynosi: 5 327,01 PLN.

Koszt za 1 mg sunitynibu dla wszystkich trzech aktualnie refundowanych prezentacji leku Sutent jest jednakowy, w związku z czym w poniższych obliczeniach uwzględniono cenę za opakowanie jednostkowe prezentacji zgodnej z wnioskowaną (kapsułki twarde, 50 mg, opakowanie á 28 szt.).

W załączniku do Zlecenia MZ podano, iż koszt brutto 1 opakowania produktu leczniczego Sutent (sunitynib), kapsułki twarde, 50 mg, opakowanie á 28 szt., wynosi ██████████ PLN.

Rak nerkowokomórkowy w stadium rozsiewu jest wskazaniem rejestracyjnym, a dawkowanie wskazane we wniosku odpowiada dawkowaniu zalecanemu w ChPL⁵. Wnioskowana ilość opakowań pokrywa zapotrzebowanie wynikające z przedstawionego w załączonym wniosku dawkowania w ciągu dwóch cykli leczenia (3 miesiące terapii).

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej.

Tabela 11. Ceny i koszty produktu leczniczego Sutent (sunitynib)

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto 3 miesięcznej terapii [PLN]
według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████ ^A	██████████ ^A
według obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.)	21 308,04 ^B	42 616,08 ^B

^A podana we wniosku wartość brutto terapii (przyjęto, że uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

^B cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi ██████████ PLN brutto. Natomiast koszt 2 cykli leczenia oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 42,62 tys. PLN brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

⁵ Produkt leczniczy Sutent podawany w dawce 50 mg raz na dobę, przyjmowany doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa, co stanowi 1 pełny cykl.

Poniżej przedstawiono również koszty stosowania uwzględnionych w opracowaniu komparatorów: ewerolimusu i pazopanibu. Wnioskowane wskazanie stanowi wskazanie zarejestrowane pazopanibu, natomiast ewerolimus jest zarejestrowany w leczeniu wskazania zbliżonego do ocenianego: „*Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego)*”. W związku z powyższym w poniższych oszacowaniach uwzględniono dawkowanie komparatorów zgodnie z ChPL^{6,7}.

Tabela 12. Ceny i koszty komparatorów

Źródła danych	Cena brutto ^A leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt brutto ^A 3 miesięcy terapii [PLN]
ewerolimus (Everolimus Stada, tabl., 10 mg, 90 tabl.)*		
według obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.)	15 445,08	15 445,08
pazopanib (Votrient, tabl. powł., 400 mg, opakowanie 60 tabl.)*		
według obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.)	12 519,36	37 558,08

^A cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnia VAT (8%) i marżę hurtową (5%))

* wybrano prezentacje leków w dawkach odpowiadających podstawowemu dawkowaniu z ChPL dla analizowanych wskazań, oraz o największej liczbie podań.

Koszt 3 miesięcy terapii za pomocą komparatorów oszacowany na podstawie danych z Obwieszczenia MZ wynosi 12,5 tys. PLN dla ewerolimusu oraz 37,6 tys. PLN dla pazopanibu.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, m.in. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leku (w tym RSS).

⁶ Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę [ChPL Afinitor].

⁷ Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC wynosi 800 mg raz na dobę [ChPL Votrient].

7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Eksperti kliniczni, ankietowani przez Agencję wskazali, że liczba pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL wyniesie:

- około 30 pacjentów rocznie (wg prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej);
- około 50 pacjentów (wg dr Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej);
- około 80-100 pacjentów (wg dr Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej).

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

Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6. niniejszego opracowania. W tabeli poniżej przedstawiono koszty 2 cykli leczenia w populacji docelowej liczącej 65 pacjentów (wraz z wariantem minimalnym i maksymalnym).

Tabela 13. Wpływ na budżet płatnika publicznego w przypadku refundacji ocenianej technologii lekowej i komparatorów

Źródła danych	Koszt brutto 2 cykli terapii w populacji docelowej [PLN] na 65 pacjentów (zakres: 30; 100)		
	sunitynib	ewerolimus	pazopanib
wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	-	-
wg obwieszczenia MZ (z dn. 18.02.2020 r.)	2 770 045,20 (1 278 482,40; 4 261 608,00)	1 003 930,2 (463 352,4; 1 544 508)	2 441 275,2 (1 126 742,4; 3 755 808)

Na podstawie przyjętych założeń koszt finansowania ze środków publicznych 2 cykli ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL u 65 pacjentów wyniesie:

- dla sunitynibu: ok ██████████ PLN brutto wg wniosku dołączonego do zlecenia MZ. Według danych z obwieszczenia MZ koszty te wyniosą: 2,77 mln. PLN brutto;
- dla ewerolimus: ok 1,00 mln PLN według danych z obwieszczenia MZ;
- dla pazopanibu: ok 2,44 mln PLN według danych z obwieszczenia MZ.

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.

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne

Fernandez-Pello 2017	Fernandez-Pello S., et al.: A Systematic Review and Meta-analysis Comparing the Effectiveness and Adverse Effects of Different Systemic Treatments for Non-clear Cell Renal Cell Carcinoma. <i>Eur.Urol.</i> 2017; 71 (3): 426-436.
Keizman 2016	Keizman D., et al.: Outcome of Patients With Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma Treated With Sunitinib. <i>Oncologist.</i> 2016; 21 (10): 1212-1217.
Michalaki 2012	Michalaki V., Gennatas C.: Chromophobe renal cell carcinoma with prolonged response to targeted therapy: a case report. <i>Journal of Medical Case Reports</i> 2012, 6:115
Papanikolaou 2019	Papanikolaou D., et al.: Systemic therapy for chromophobe renal cell carcinoma: A systematic review. <i>Urol.Oncol.</i> , 2019; 38 (4): 137-149.

Rekomendacje kliniczne

EAU 2020	European Association of Urology: Ljungberg B., et al.: Renal Cell Carcinoma https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#1 (data dostępu: 26.05.2020 r.)
EORTC 2009	de Reijke T.M., et al.: EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. <i>European Journal of Cancer</i> 2009; 45: 765-773.
ESMO 2019	ESMO: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: 706–720
PTOK 2013	Stelmach A., i in.: Rak nerki w: Stelmach A., Potemski P. (red.): Nowotwory układu moczowopłucowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
PTU 2019	Nowotwór złośliwy nerki. Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem. Raport opracowany przez: Polskie Towarzystwo Urologiczne, Konsultanta Krajowego w dziedzinie urologii, Konsultanta Krajowego w dziedzinie rehabilitacji medycznej, Fundację Eksperti dla Zdrowia. Warszawa, 14 maja 2019

Pozostałe publikacje

ChPL Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 25.02.2020 r.)
ChPL Sutent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 27.11.2019 r.)
ChPL Votrient	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 24.03.2020 r.)
EMA EPAR 2019	European Medicines Agency (EMA): Sutent: EPAR – Procedural steps taken and scientific information after the authorization. (data ostatniej aktualizacji: 27.11.2019 r.)
KRN	Strona internetowa Krajowego Rejestru Nowotworów http://onkologia.org.pl/nawotwory-nerki/ (dostęp dnia: 27.05.2020 r.)
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 lutego 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 marca 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11), http://dziennikmz.mz.gov.pl/#/legalact/2020/11/
Stanowisko RK nr 19/05/2009	AOTMiT. Rada Konsultacyjna: Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami.
Szczeklik2018	Książek A., Załuska W.: Nowotwory układu moczowego. W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 1627-1629.
Uchwała RK nr 56/16/2008	AOTMiT. Rada Konsultacyjna: Uchwała nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.
Yip 2017	Yip S.M., et al.: Outcomes of Metastatic Chromophobe Renal Cell Carcinoma (chrRCC) in the Targeted Therapy Era: Results from the International Metastatic Renal Cell Cancer Database Consortium (IMDC). <i>Kidney Cancer</i> 2017; 1: 41-47.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 22.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#31	Search: (((((((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (rcc[MeSH Terms])) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR (rcc[Title/Abstract])) OR (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms])) OR (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((((((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract]) OR (renal[MeSH Terms]) OR (kidney[MeSH Terms])) AND (((((((nccRCC[MeSH Terms]) OR (nccRCC[Title/Abstract]) OR (non-clear[Title/Abstract]) OR (non clear[Title/Abstract]) OR (chromophobe[Title/Abstract])) AND (((((((SU11248[Title/Abstract]) OR (SU 11248[Title/Abstract]) OR (SU-11248[Title/Abstract]) OR (SU011248[Title/Abstract]) OR (SU 011248[Title/Abstract]) OR (SU-011248[Title/Abstract]) OR (sunitinib[Title/Abstract]) OR (sutent[Title/Abstract]) OR (sunitinib[MeSH Terms]) OR (sutent[MeSH Terms]) OR (sunitynib[MeSH Terms]))))))))))))))))))))	103
#30	Search: (((((((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (rcc[MeSH Terms])) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR (rcc[Title/Abstract])) OR (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms])) OR (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((((((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract]) OR (renal[MeSH Terms]) OR (kidney[MeSH Terms])) AND (((((((nccRCC[MeSH Terms]) OR (nccRCC[Title/Abstract]) OR (non-clear[Title/Abstract]) OR (non clear[Title/Abstract]) OR (chromophobe[Title/Abstract]))))))))))))))))))))	2,093
#29	Search: (((((((nccRCC[MeSH Terms]) OR (nccRCC[Title/Abstract])) OR (ncc[Title/Abstract]) OR (non-clear[Title/Abstract]) OR (non clear[Title/Abstract]) OR (chromophobe[Title/Abstract]))))))	5,972
#28	Search: chromophobe[Title/Abstract]	2,405
#27	Search: non clear[Title/Abstract]	471
#26	Search: non-clear[Title/Abstract]	471
#25	Search: ncc[Title/Abstract]	3,199
#24	Search: nccRCC[Title/Abstract]	43
#23	Search: nccRCC[MeSH Terms]	0
#22	Search: (((((((renal cell carcinoma[MeSH Terms]) OR (rcc[MeSH Terms])) OR (renal cell carcinoma[Title/Abstract]) OR (rcc[Title/Abstract])) OR (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms])) OR (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((((((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract]) OR (renal[MeSH Terms]) OR (kidney[MeSH Terms]))))))))))))))))))))	176,926
#21	Search: (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms])) OR (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract])) AND (((((((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract]) OR (renal[MeSH Terms]) OR (kidney[MeSH Terms]))))))))))))))))))))	173,200
#20	Search: (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms])) OR (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))))))))))	4,585,077
#19	Search: (((((((cancer*[MeSH Terms]) OR (tumor*[MeSH Terms])) OR (neoplasm*[MeSH Terms])) OR (carcinoma*[MeSH Terms]))))))	3,913,314
#18	Search: (((((((renal[Title/Abstract]) OR (kidney[Title/Abstract]) OR (renal[MeSH Terms]) OR (kidney[MeSH Terms]))))))	945,249
#17	Search: (((((((cancer*[Title/Abstract]) OR (tumor*[Title/Abstract]) OR (neoplasm*[Title/Abstract]) OR (carcinoma*[Title/Abstract]))))))	2,983,611
#16	Search: rcc[Title/Abstract]	15,042
#15	Search: renal cell carcinoma[Title/Abstract]	35,380
#14	Search: rcc[MeSH Terms]	0
#13	Search: renal cell carcinoma[MeSH Terms]	32,893
#12	Search: (((((((SU11248[Title/Abstract]) OR (SU 11248[Title/Abstract]) OR (SU-11248[Title/Abstract]) OR (SU011248[Title/Abstract]) OR (SU 011248[Title/Abstract]) OR (SU-011248[Title/Abstract]))))))	6,179

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
	011248[Title/Abstract]) OR (sunitinib[Title/Abstract]) OR (sutent[Title/Abstract]) OR (sunitinib[MeSH Terms]) OR (sutent[MeSH Terms]) OR (sunitynib[MeSH Terms])	
#11	Search: SU11248[Title/Abstract]	139
#10	Search: SU 11248[Title/Abstract]	20
#9	Search: SU-11248[Title/Abstract]	20
#8	Search: SU011248[Title/Abstract]	12
#7	Search: SU 011248[Title/Abstract]	3
#6	Search: SU-011248[Title/Abstract]	3
#5	Search: sunitin b[Title/Abstract]	5,587
#4	Search: sutent[Title/Abstract]	155
#3	Search: sunitin b[MeSH Terms]	3,505
#2	Search: sutent[MeSH Terms]	3,505
#1	Search: sunitynib[MeSH Terms]	0

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 22.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp sunitinib/	22330
2	sunitinib.ab,kw,ti.	10994
3	sutent.ab,kw,ti.	299
4	SU-011248.ab,kw,ti.	3
5	"SU 011248".ab,kw,ti.	3
6	SU011248.ab,kw,ti.	18
7	SU-11248.ab,kw,ti.	31
8	SU 11248.ab,kw,ti.	31
9	SU11248.ab,kw,ti.	174
10	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9	22977
11	exp renal cell carcinoma/	11387
12	exp 2 cyclohexyl 2 hydroxy 2 phenylacetic acid 4 ethylamino 1,1 dimethyl 2 butynyl ester/	24
13	renal cell carcinoma.ab,kw,ti.	51702
14	rcc.ab,kw,ti.	25743
15	"cancer*".ab,kw,ti.	2402307
16	"tumor*".ab,kw,ti.	1777174
17	"tumour*".ab,kw,ti.	335896
18	"neoplasm*".ab,kw,ti.	241594
19	"carcinoma*".ab,kw,ti.	783648
20	exp malignant neoplasm/	3087931
21	exp neoplasm/	3951475
22	exp carcinoma/	1017463
23	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22	4789291

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
24	exp kidney/	248748
25	renal.ab,kw,ti.	701075
26	kidney.ab,kw,ti.	508354
27	renal cell.ab,kw,ti.	60060
28	24 or 25 or 26 or 27	1019920
29	23 and 28	211610
30	11 or 12 or 13 or 14 or 29	216085
31	non clear.ab,kw,ti.	955
32	non-clear.ab,kw,ti.	955
33	nccRCC.ab,kw,ti.	113
34	ncc.ab,kw,ti.	4560
35	chromophobe.ab,kw,ti.	3091
36	31 or 32 or 33 or 34 or 35	8372
37	30 and 36	3696
38	10 and 37	349

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 22.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	MeSH descriptor: [Sunitinib] explode all trees	294
2	MeSH descriptor: [Sunitinib] explode all trees	294
3	sutent	120
4	sunitinib	1094
5	sunitynib	0
6	SU-011248	4
7	SU 011248	5
8	SU011248	38
9	SU-11248	4
10	SU 11248	6
11	SU11248	26
12	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11	1105
13	MeSH descriptor: [Carcinoma, Renal Cell] explode all trees	910
14	Any MeSH descriptor in all MeSH products	0
15	RCC	1455
16	renal cell carcinoma	3395
17	cancer*	174354
18	tumor*	63449
19	neoplasm*	76424
20	carcinoma*	40035

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
21	#17 or #18 or #19 #20	196902
22	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76990
23	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76990
24	MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees	76990
25	MeSH descriptor: [Carcinoma] explode all trees	13112
26	#22 or #23 or #24 or #25	76990
27	#21 or #26	209328
28	renal	66284
29	kidney	50098
30	MeSH descriptor: [Kidney] explode all trees	3844
31	#28 or #29 or #30	83514
32	#27 and #31	12068
33	#13 or #14 or #15 or #16 or #31	83647
34	non clear	13636
35	non-clear	78
36	nccRCC	9
37	ncc	7062
38	chromophobe	42
39	#34 or #35 or #36 or #37 or #38	20679
40	#33 and #39	2404
41	#40 and #12	79