



Opinia nr 120/2020

z dnia 25 września 2020 r.

Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sutent (sunitynib), we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej

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

Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku: Sutent (sunitynib), kapsułki twarde á 12,5 mg, opakowanie 28 kaps., we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej.

W wyniku przeglądu systematycznego odnaleziono 2 przeglądy systematyczne dotyczące leczenia niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowego): Fernandez-Pello 2016, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii systemowych oraz Abdel-Rahman 2015, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu. W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do populacji pacjentów z rakiem brodawkowym.

Zgodnie z wynikami przeglądu systematycznego Fernandez-Pello 2016 (na podstawie dwóch badań RCT: ESPN i ASPEN) odnotowano brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sunitynibem (SUN) i ewerolimusem (EWE) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w obu włączonych do analizy badaniach. W badaniu ESPN mediana OS wyniosła 16,6 mies. w grupie leczonej SUN vs 14,9 mies. w grupie EWE. W badaniu ASPEN wskazano na brak różnic pomiędzy SUN i EWE, jednak szczegółowe wyniki dotyczące OS nie były dostępne. W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) różnice istotne statystycznie na korzyść SUN w porównaniu z EWE wykazano w badaniu ASPEN. Mediana PFS w grupie SUN wynosiła



5,7 mies. w badaniu ESPN i 8,1 mies. w badaniu ASPEN, natomiast w grupie EWE – 4,1 mies. w badaniu ESPN i 5,5 mies. w badaniu ASPEN.

W przeglądzie systematycznym Abdel-Rahman 2015 (na podstawie 2 badań prospektywnych II fazy: Ravaud 2009 i Plimack 2010 oraz 2 analiz retrospektywnych: Lee 2014 i Casuscelli 2014) przedstawiono wyniki dotyczące OS, PFS oraz wskaźnika obiektywnych odpowiedzi (ORR) i wskaźnika kontroli choroby (DCR). Mediana OS wynosiła od 10,8 mies. (Plimack 2010) do 15 mies. (Casuscelli 2014). Mediana PFS wynosiła od 1,6 mies. (Plimack 2010) do 8,9 mies. (Casuscelli 2014). Odsetek ORR (tj. odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi łącznie) wynosił od 0% (Plimack 2010) do 4% (Ravaud 2009), natomiast odsetek DCR (tj. odsetek odpowiedzi całkowitych, częściowych i stabilizacji choroby łącznie) od 35% (Plimack 2010) do 70% (Lee 2014).

Jednocześnie w przypadku ocenianego wniosku wyczerpano wszystkie dostępne i refundowane opcje terapeutyczne zgodnie z wytycznymi klinicznymi i obowiązującym programem lekowym leczenia raka nerki, a nieliczne odnalezione dowody naukowe wskazują na możliwe korzyści z zastosowania ocenianej technologii we wnioskowanej populacji pacjentów. Tym samym finansowanie wnioskowanej technologii uznaje się za zasadne.

Przedmiot zlecenia

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku: Sutent (sunitynib), kapsułki twarde á 12,5 mg, opakowanie 28 kaps., we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL), na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398).

Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego

Rak nerkowokomórkowy (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) 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.

Trzy główne typy histologiczne raka nerki to: rak jasnokomórkowy (ang. *clear cell*) stanowiący ok. 75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki; rak brodawkowy/papilarny (ang. *papillary*) (ok. 16% przypadków) oraz rak chromofobowy/chromofobny (ok. 7% przypadków).

Wyróżnia się dwa typy raka brodawkowego nerki. W typie 1 brodawki są cienkie, pokryte komórkami o jasnej cytoplazmie i małym jądrze (stopień I i II wg Fuhrmana). W typie 2 utkanie raka jest bardziej heterogenne; brodawki są grubsze, komórki mają obfitą, ziarnistą, kwasochłoną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania.

RCC występuje ok. 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Ponadto w 2017 r. rak nerki stanowił w Polsce przyczynę 2,8% wszystkich zgonów z powodu nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,1% u kobiet.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 r. w Polsce odnotowano 5 232 nowych zachorowań (3 144 u mężczyzn i 2 088 u kobiet) i 2 464 zgonów (1 525 u mężczyzn i 939 u kobiet) spowodowanych RCC.

Standardowy współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (zachorowania na raka nerki ICD-10: C64, nie obejmuje raka miedniczki nerkowej) w 2017 r. w Polsce wyniósł 10,3 dla mężczyzn i 5,4 dla kobiet.

Zgodnie z badaniem EUROCARE-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%.

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%.

W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł odpowiednio: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne kliniczne we wnioskowanym wskazaniu jako substancje pierwszego wyboru wskazują sunitynib i pazopanib.

Aktualnie, w Polsce, ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10: C64)” refundowane są następujące substancje czynne: sunitynib, sorafenib, pazopanib, aksytynib, ewerolimus, niwolumab i temsyrolimus oraz kabozantynib.

Zgodnie z wnioskiem, ze względu na 20% utkanie raka jasnokomórkowego nie są spełnione kryteria kwalifikacji do leczenia w ww. programie lekowym. W leczeniu raka niejasnokomórkowego (lub z nie dość wysoką komponentą raka jasnokomórkowego w utkaniu nowotworu, np. typ histologiczny rak brodawkowaty), w programie lekowym istnieje tylko jedna opcja leczenia, tj. terapia temsyrolimusem w I linii. Jednak oceniany wniosek dotyczy grupy o pośrednim rokowaniu (1 pkt skali MSKCC), co w konsekwencji powoduje brak możliwości kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem. Zatem ww. substancje czynne nie stanowią technologii alternatywnej stosowanej w rzeczywistej praktyce klinicznej.

Podsumowując, mając na uwadze powyższe i fakt, iż wniosek dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (założenie, iż u pacjentów z populacji docelowej wykorzystano wszystkie możliwe do zastosowania refundowane technologie medyczne) można stwierdzić, że brak jest technologii alternatywnej dla wnioskowanej, rozumianej jako aktywne leczenie.

Tym samym technologią alternatywą dla ocenianej technologii lekowej będzie najprawdopodobniej najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które z zasady jest technologią refundowaną w Polsce.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (ang. RTK, *receptor tyrosine kinase*), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów VEGF (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Sutent sunitynib jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z:

- nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (ang. GIST, *Gastrointestinal stromal tumour*): nieoperacyjnym i (lub) z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;
- rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (ang. MRCC, *metastatic renal cell carcinoma*): zaawansowanym i (lub) z przerzutami;
- nowotworem neuroendokrynnym trzustki (ang. pNET, *pancreatic neuroendocrine tumours*): wysoko zróżnicowanym, nieoperacyjnym lub z przerzutami u pacjentów, u których doszło do progresji choroby.

Oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym leku Sutent. Niemniej analizowane wskazanie dotyczy raka brodawkowatego nerki (typ inny niż jasnokomórkowy), natomiast w badaniach rejestracyjnych populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu w większości jasnokomórkowym.

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

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań, w których populację stanowili jedynie pacjenci z zaawansowanym rakiem brodawkowatym nerki z przerzutami. W związku z powyższym w raporcie uwzględniono dowody naukowe obejmujące populację szerszą, tj. pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerkowokomórkowym, przy czym w niniejszym raporcie przedstawiano wyniki dla subpopulacji z rakiem brodawkowatym:

- Fernandez-Pello 2016 – przegląd systematyczny z metaanalizą, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo różnych terapii systemowych stosowanych w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowatego). Wyszukiwanie obejmowało okres do 24.03.2016 r. Do przeglądu włączono 5 badań RCT. Sunitynib był przedmiotem oceny w 3 badaniach: ASPEN (Armstrong 2015) – porównującym sunitynib (SUN) z ewerolimusem (EWE) u pacjentów z nccRCC (N=108, w tym typ brodawkowaty N=76); ESPN (Tannir 2014) – porównującym SUN z EWE u pacjentów z nccRCC (N=68, w tym typ brodawkowaty N=27) oraz RECORD3 (Motzer 2014) – porównującym SUN z EWE u pacjentów z ccRCC oraz nccRCC (N=66, w tym typ brodawkowaty N=50).
- Abdel-Rahman 2015 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowatego). Wyszukiwanie obejmowało okres do 01.06.2014 r. Liczba wszystkich włączonych badań wynosiła 12 (6 badań klinicznych II fazy, 1 prospektywne badanie rozszerzonego dostępu, 5 analiz retrospektywnych). Wyniki dla subpopulacji pacjentów z nccRCC brodawkowatym dostępne były wyłącznie na podstawie publikacji: Ravaud 2009 – badanie prospektywne II fazy wśród 28 pacjentów z brodawkowatym nccRCC (typ I: 5 pacjentów, typ II: 23 pacjentów); Plimack 2010 – badanie prospektywne II fazy wśród 23 pacjentów z brodawkowatym nccRCC (typ I: 2 pacjentów, typ II: 10 pacjentów, niesprecyzowane: 13 pacjentów); Lee 2014 – badanie retrospektywne wśród 74 pacjentów z brodawkowatym nccRCC; Casuscelli 2014 – badanie retrospektywne wśród 16 pacjentów z brodawkowatym nccRCC (typu II).

Skuteczność kliniczna

W niniejszej analizie przedstawiono jedynie wyniki odnoszące się do populacji pacjentów z rakiem brodawkowatym.

Fernandez-Pello 2016

Wyniki dla subpopulacji pacjentów z nccRCC brodawkowatym dostępne były wyłącznie na podstawie badań ASPEN oraz ESPN.

Zgodnie z wynikami ww. badań w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
 - ✓ W badaniu ESPN mediana OS wyniosła 16,6 mies. 95%CI (5,9; nie osiągnięto) w grupie SUN vs 14,9 mies. 95%CI (7,1; 22,7). Nie przedstawiono danych dotyczących ilorazu hazardu (HR).
 - ✓ W badaniu ASPEN brak jest szczegółowych wyników dotyczących mediany OS. Wskazano na brak różnic pomiędzy terapiami w analizie poszczególnych podtypów nccRCC.
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)
 - ✓ W badaniu ESPN mediana PFS wyniosła 5,7 mies. w grupie SUN vs 4,1 mies. w grupie EWE. Nie przedstawiono danych dotyczących ilorazu hazardu (HR).
 - ✓ W badaniu ASPEN odnotowano istotnie statystycznie o 16% wyższe prawdopodobieństwo PFS w grupie SUN vs EWE; HR=1,16 (80%CI 1,1; 2,33). Mediana PFS wyniosła 8,1 mies. w grupie SUN vs 5,5 mies. w grupie EWE.

Abdel-Rahman 2015

Wyniki dotyczące skuteczności sunitynibu przedstawiono na podstawie badań Ravaud 2009, Plimack 2010, Lee 2014 i Casuscelli 2014.

Zgodnie z wynikami ww. badań w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- OS – przeżycie całkowite (ang. *overall survival*)
 - ✓ Ravaud 2009 – nie raportowano w badaniu.
 - ✓ Plimack 2010 – mediana OS wyniosła 10,8 mies. 95%CI (6,2; niemożliwa do oszacowania).
 - ✓ Lee 2014 – mediana OS wyniosła 12 mies.
 - ✓ Casuscelli 2014 – mediana OS wyniosła 15 mies.
- PFS – przeżycie wolne od progresji (ang. *progression free survival*)
 - ✓ Ravaud 2009 – nie raportowano w badaniu.
 - ✓ Plimack 2010 – mediana PFS wyniosła 1,6 mies. 95%CI (1,3; 12).
 - ✓ Lee 2014 – mediana PFS wyniosła 5 mies.
 - ✓ Casuscelli 2014 – mediana PFS wyniosła 8,9 mies.
- ORR – wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*)
 - ✓ Ravaud 2009 – ORR wyniósł 4%.
 - ✓ Plimack 2010 – ORR wyniósł 0%.
 - ✓ Lee 2014 – nie raportowano w badaniu.
 - ✓ Casuscelli 2014 – nie raportowano w badaniu.
- DCR – wskaźnik kontroli choroby (ang. *disease control rate*) zdefiniowany jako odpowiedź całkowita (ang. *complete response*, CR) + odpowiedź częściowa (ang. *partial response*, PR) + stabilizacja choroby (ang. *stable disease*, SD)

- ✓ Ravaud 2009 – DCR wyniósł 60%.
- ✓ Plimack 2010 – DCR wyniósł 35%.
- ✓ Lee 2014 – DCR wyniósł 70%.
- ✓ Casuscelli 2014 – nie raportowano w badaniu.

Bezpieczeństwo

Fernandez-Pello 2016

Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji z nccRCC ogółem z uwagi na brak danych dla subpopulacji z typem brodawkowatym.

Zgodnie z wynikami ww. badań w zakresie ocenianych punktów końcowych raportowano:

- zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia ogółem:
 - ✓ W badaniu ESPN – u 88% (29/33) pacjentów z grupy SUN i u 54% (19/35) z grupy EWE.
 - ✓ W badaniu ASPEN – u 78% (40/51) pacjentów z grupy SUN i u 60% (34/57) z grupy EWE.

w tym:

- anemia
 - ✓ W badaniu ESPN – brak danych w grupie SUN, u 14% (5/35) pacjentów w grupie EWE.
 - ✓ W badaniu ASPEN – brak danych w grupie SUN, u 11% (6/57) pacjentów w grupie EWE.
- zmęczenie
 - ✓ W badaniu ESPN – u 39% (13/33) pacjentów w grupie SUN i u 6% (2/35) w grupie EWE.
- nadciśnienie
 - ✓ W badaniu ESPN – u 27% (9/33) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
 - ✓ W badaniu ASPEN – u 25% (13/51) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
- biegunka
 - ✓ W badaniu ESPN – u 24% (8/33) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
 - ✓ W badaniu ASPEN – u 10% (5/51) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
- neutropenia
 - ✓ W badaniu ESPN – u 12% (4/33) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
- zapalenie jamy ustnej
 - ✓ W badaniu ESPN – brak danych w grupie SUN, u 9% (5/57) pacjentów w grupie EWE.
- infekcja
 - ✓ W badaniu ASPEN – u 12% (6/51) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.
- trombocytopenia
 - ✓ W badaniu ASPEN – u 8% (4/51) pacjentów w grupie SUN, brak danych w grupie EWE.

Abdel-Rahman 2015

W badaniu Lee 2014 u 43% pacjentów raportowano nadciśnienie, a u 30% niedoczynność tarczycy. 40% pacjentów wymagało redukcji dawki i/lub przerwania leczenia.

W badaniu Plimack 2010 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia: nadciśnienie (n=3), neutropenię (n=3), trombocytopenię (n=2), zapalenie błon śluzowych (n=3). Trzech pacjentów przerwało leczenie w związku z wystąpieniem toksyczności. Redukcja dawki lub przerwanie terapii raportowano u 9 pacjentów (39%).

W badaniu Ravaud 2009 u jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu zawału mięśnia sercowego, a 12 pacjentów wymagało redukcji dawki z powodu wystąpienia toksyczności (głównie niehematologicznych).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Według ChPL Sutent do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia; niedoczynność tarczycy; zmniejszenie łaknienia i jadłowstręt; bezsenność; zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle łowy, zaburzenia smaku; nadciśnienie tętnicze; zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, krwotok z nosa, kaszel; zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia; zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przebarwienia skóry, 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 i astenia, obrzęk (w tym twarzy i obwodowy), gorączka.

Wśród najcięższych działań niepożądanych związanych z leczeniem sunitynibem raportowano: niewydolność nerek, niewydolność serca, zator tętnicy płucnej, perforację przewodu pokarmowego oraz krwotoki (np. krwotok z układu oddechowego, przewodu pokarmowego, guza, układu moczowego, krwotok mózgowy); niektóre z nich prowadziły do zgonu.

Zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu, inne niż wymienione powyżej, których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnej, niewydolność nadnerczy, odmě opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Wskazanie, którego dotyczy wniosek, zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym produktu leczniczego Sutent. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez European Medicines Agency (EMA) na etapie rejestracji. Zatem, w związku z faktem, że lek zarejestrowano w rozważanym wskazaniu, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna.

Ograniczenia analizy

Do najważniejszych ograniczeń wpływających na wiarygodność wnioskowania należą następujące kwestie:

- nie odnaleziono badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności stosowania sunitynibu w populacji pacjentów z nccRCC o typie brodawkowatym;
- odnalezione przeglądy systematyczne zostały ocenione według skali AMSTAR II i charakteryzowały się umiarkowaną (Fernandez-Pello 2016) oraz krytycznie niską (Abdel-Rahman 2015) jakością;

- włączone do przeglądów badania były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych według wytycznych AOTMiT z 2016 r. (badania randomizowane, badania prospektywne, analizy retrospektywne);
- wyniki dostępne były dla niewielkiej liczby pacjentów: w przeglądzie Fernandez-Pello 2016 badania liczyły od 27 do 76 pacjentów z typem brodawkowatym; natomiast w przeglądzie Abdel-Rahman 2015 – od 16 do 74 pacjentów;
- w żadnym z badań nie oceniano jakości życia pacjentów;
- brak jest długoterminowych danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii.

Efektywność technologii alternatywnych

Mając na uwadze odnalezione wytyczne kliniczne w ocenianym wskazaniu brak jest możliwości zidentyfikowania aktywnej technologii alternatywnej. W związku z powyższym nie przeprowadzono analizy efektywności technologii alternatywnych.

Ocena konkurencyjności cenowej

Z uwagi na brak alternatywnych opcji terapeutycznych w ramach oceny konkurencyjności cenowej przedstawiono jedynie koszty stosowania wnioskowanego leku.

Podsumowując, zgodnie ze zleceniem Ministra Zdrowia koszt 2 cykli terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten jest ████████ w porównaniu z wyliczonym na podstawie Obwieszczenia Ministra Zdrowia (42 616,10 PLN brutto).

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistego kosztu terapii, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej ceny leków (w tym ewentualnego zastosowanego instrumentu podziału ryzyka).

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

Zgodnie z odnalezionymi danymi epidemiologicznymi odsetek pacjentów z RCC o utkaniu brodawkowatym może wynosić zależnie od źródła danych ok. 16% lub 10-15% przypadków. Jednak powyższe informacje są niewystarczające by dokonać oszacowań populacji docelowej dla ocenianego wniosku z uwagi na brak odsetka pacjentów z przerzutami do kości, odsetka pacjentów o pośrednim rokowaniu i odsetka pacjentów po leczeniu operacyjnym. Tym samym nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

W związku z powyższym odstąpiono od oszacowań wydatków płatnika publicznego w zakresie finansowania wnioskowanej technologii.

Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii

Uwzględniono 4 wytyczne kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania:

- European Association of Urology (EAU) 2020 europejskie;
- European Society for Medical Oncology (ESMO) 2020 europejskie;
- Polskie Towarzystwo Urologiczne (PTU) 2019 polskie.
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2020 polskie

Wytyczne europejskie w I linii leczenia raka nerki innego niż jasnokomórkowy wskazują: ewerolimus (EAU 2020, ESMO 2020), sunitynib (EAU 2020, ESMO 2020), sorafenib (EAU 2020), temsyrolimus (EAU 2020), pazopanib (ESMO 2020), kabozantynib (ESMO 2020). W wytycznych EAU 2020 wskazano na nieistotną statystycznie przewagę sunitynibu nad ewerolimusem, natomiast wytyczne ESMO 2020

jako substancje pierwszego wyboru wskazują na sunitynib i pazopanib. Należy zauważyć, że jedynie wytyczne ESMO 2020 odnosiły się bezpośrednio do ocenianego typu raka nerki: brodawkowatego.

W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem (w tym sunitynib), jednak nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego raka nerki.

Najnowsze wytyczne PTOK 2020 są zgodne z aktualnymi wytycznymi ESMO 2020 i rekomendują zastosowanie u pacjentów z brodawkowatym typem raka nerki zastosowanie w pierwszej kolejności sunitynib (poziom dowodów naukowych II, B) lub pazopanib (IV, C), opcjonalnie ewerolimus (II, C) lub kryzotynib (IV, C).

Podstawa przygotowania opinii

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 27.08.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.1961.2020.AK) odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Sutent (sunitynib), kapsułki twarde á 12,5 mg, opakowanie 28 kaps., we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2020 r., poz. 1398), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 237/2020 z dnia 21 września 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) oraz raportu nr OT.422.107.2020 „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64)”, data ukończenia: 16.09.2020 r.