



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sutent (sunitynib)**  
**we wskazaniu:**  
**rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.107.2020

Data ukończenia: 16.09.2020 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 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.) 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 z późn. zm.) 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

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AMSTAR II</b>	narzędzie służące do oceny poprawności przeprowadzonego przeglądu systematycznego (ang. A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews and Meta-analysis) ver. II
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>ccRCC</b>	rak nerki jasnokomórkowy (ang. clear cell renal cell carcinoma)
<b>CI</b>	przedział ufności (confidence interval)
<b>CR</b>	odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DCR</b>	wskaźnik kontroli choroby (ang. disease control rate)
<b>EACR</b>	European Association for Cancer Research
<b>EAN</b>	Europejski Kod Towarowy (ang. European Article Number)
<b>EAU</b>	European Association of Urology
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>EORTC</b>	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
<b>ESMO</b>	European Society for Medical Oncology
<b>ESTRO</b>	European Society for Radiotherapy and Oncology
<b>EWE</b>	ewerolimus
<b>GIST</b>	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal stromal tumour)
<b>GRADE</b>	system służący do stopniowania jakości danych naukowych (ang. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>ICD-10</b>	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 (ang. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
<b>IMDC</b>	The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium
<b>ISOBM</b>	International Society of Oncology and Biomarkers
<b>ISOPP</b>	International Society of Oncology Pharmacy Practitioners
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KRN</b>	Krajowy Rejestr Nowotworów
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2019 r., poz. 499 z późn. zm.)
<b>MRCC</b>	rak nerki z przerzutami (ang. metastatic renal cell carcinoma)
<b>MSKCC</b>	skala rokownicza Motzera (ang. Memorial Sloan-Katterring Cancer Center)
<b>mTOR</b>	ścisły cel rapamycyny (ang. mammalian target of rapamycin)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nccRCC / nonccRCC</b>	rak nerki niejasnokomórkowy (ang. non clear cell renal cell carcinoma)
<b>NE</b>	nie możliwe do oszacowania (ang. not estimable)
<b>NO</b>	nie osiągnięto
<b>NR</b>	nie raportowano
<b>Obwieszczenie MZ</b>	Obwieszczenie Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych
<b>OPA</b>	Opinia Prezesa Agencji

<b>ORP</b>	Opinia Rady Przejrzystości
<b>ORR</b>	wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PFS</b>	przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>pNET</b>	nowotwory neuroendokrynne trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumours)
<b>PR</b>	odpowiedź częściowa (ang. partial response)
<b>PTO</b>	Polskie Towarzystwo Onkologiczne
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>PTU</b>	Polskie Towarzystwo Urologiczne
<b>RCC / NRK</b>	rak nerki (ang. renal cell carcinoma)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RDTL</b>	ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RECIST</b>	Response Evaluation Criteria In Solid Tumors
<b>RoB</b>	ryzyko błędu systematycznego (ang. risk of bias)
<b>RSS</b>	instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>SD</b>	stabilizacja choroby (ang. stable disease)
<b>SOR</b>	sorafenib
<b>SUN</b>	sunitynib
<b>Technologia</b>	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>VEGF</b>	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. vascular endothelial growth factor)
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. World Health Organization)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.
<b>ZN</b>	zdarzenia niepożądane

## Spis treści

<b>Wykaz skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>5</b>
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>6</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>9</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	9
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu .....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>19</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>20</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>23</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>24</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>25</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>26</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	26

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

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

W ramach dodatkowych informacji dotyczących populacji docelowej wskazano:

- „rak nerki niejasnokomórkowy (rak brodawkowaty typ II, utkanie raka jasnokomórkowego stanowi około 20% utkania guza),
- leczenie: operacyjne (nefrektomia prawostronna z limfadenektomią okołoaortalną) w 03.2020 r.,
- 05.2020 r. – podejrzenie rozsiewu do kości – od 22.06.2020 r. pacjent leczony kwasem zoledronowym,
- pacjent w grupie o pośrednim rokowaniu (1 pkt skali MSKCC) – brak możliwości kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem,
- ze względu na 20% utkanie raka jasnokomórkowego pacjent nie jest kandydatem do leczenia sunitynibem w ramach programu lekowego.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r., produkt leczniczy Sutent (sunitynib) jest finansowany ze środków publicznych m.in. w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64).

Produkt leczniczy Sutent był oceniany w Agencji w ramach RDTL, we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w czerwcu 2020 r., tj. w raku nerki niejasnokomórkowym (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali finansowanie ww. technologii w ramach RDTL za zasadne. Należy jednak mieć na uwadze, że w/w analiza dotyczyła oceny sunitynibu w populacji z chromofobnym RCC.

## Problem zdrowotny

Rak nerki (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. Rak brodawkowaty/papilarny stanowi ~16% przypadków w grupie nowotworów nerki.

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.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) w 2017 roku 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.

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%.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano od MZ opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dr n. med. Wiesław Bał), według którego zastosowanie sorafenibu w populacji docelowej niniejszego raportu jest uzasadnione medycznie.

Dodatkowo, według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, dr n. med. W. Bał), przedstawionych w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” do następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W wyżej wymienionym raporcie Agencji populację stanowili pacjenci z rakiem nerki o typie chromofobowym jednak należy mieć na uwadze, że prof. Krzakowski w swojej opinii doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”.

Podobnie, dr Bal wskazał, że wskazane przez niego skutki ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję przeglądu odnaleziono i włączono do analizy klinicznej dwie publikacje: 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) oraz Abdel-Rahman 2015 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowatego).

#### Skuteczność

Wyniki przeglądu systematycznego Fernandez-Pello 2016 (wyniki dla ocenianej technologii pochodzą z dwóch RCT: ESPN i ASPEN) wskazały na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy sunitynibem (SUN) i ewerolimusem (EWE) w zakresie przeżycia całkowitego (OS) w obu włączonych do analizy badaniach (ESPN, ASPEN). W badaniu ESPN w grupie leczonej SUN mediana OS wyniosła 16,6 mies. (95% CI: 5,9; NO), natomiast w grupie EWE – 14,9 mies. (95% CI: 7,1; 22,7); w badaniu ASPEN szczegółowe wyniki OS nie były dostępne. W zakresie przeżycia wolnego od progresji (PFS) w jednym z badań (ASPEN) wykazano różnice istotne statystycznie na korzyść SUN w porównaniu z EWE: HR=1,16 (95% CI: 1,1; 2,33). Mediana PFS w grupie SUN wynosiła od 5,7 do 8,1 mies. (odpowiednio w badaniach ESPN i ASPEN), natomiast w grupie EWE: od 4,1 do 5,5 mies. (odpowiednio w badaniach ESPN i ASPEN).

W przeglądzie systematycznym Abdel-Rahman 2015 (wyniki dla ocenianej technologii pochodzą z 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: od 10,8 mies. (Plimack 2010) do 15 mies. (Casuscelli 2014);
- mediana PFS: od 1,6 mies. (Plimack 2010) do 8,9 mies. (Casuscelli 2014);
- odsetek ORR (tj. odsetek całkowitych i częściowych odpowiedzi łącznie): od 0% (Plimack 2010) do 4% (Ravaud 2009);
- odsetek DCR (tj. odsetek odpowiedzi całkowitych, częściowych i stabilizacji choroby łącznie): od 35% (Plimack 2010) do 70% (Lee 2014).

#### Bezpieczeństwo

Zgodnie z publikacją Fernandez-Pello 2016, w badaniach ESPN i ASPEN, w grupie SUN zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia raportowano u 78-88% pacjentów; w grupie EWE u 54-60% pacjentów. W grupie leczonej SUN najczęściej (u >10% pacjentów) raportowano: zmęczenie (39%), nadciśnienie (25-27%), biegunkę (10-24%), neutropenię i infekcje (po 12%), a w grupie leczonej EWE anemię (11-14%).

W publikacji Abdel-Rahman 2015 bezpieczeństwo stosowania SUN opisano na podstawie trzech badań (Lee 2014, Plimack 2010 i Ravaud 2009):

- Lee 2014: u 43% pacjentów raportowano nadciśnienie, u 30% niedoczynność tarczycy. 40% pacjentów wymagało redukcji dawki i/lub przerwania leczenia.
- Plimack 2010: raportowano 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%).
- Ravaud 2009: u jednego pacjenta przerwano leczenie z powodu zawału mięśnia sercowego, a 12 pacjentów wymagało redukcji dawki z powodu wystąpienia toksyczności.

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Sutent, można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka brodawkowatego nerki (typ inny niż jasnokomórkowy), a rejestracja wskazania opierała się na dowodach naukowych, w których populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu w większości jasnokomórkowym.

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności klinicznej**

Biorąc pod uwagę art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach, w którym wskazano, że 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 oraz odnalezione wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

#### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ████████ PLN brutto. Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 42 616,10 PLN brutto.

#### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Natomiast, koszt ocenianej technologii lekowej, wynikający ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w ramach konkurencyjności cenowej.



## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 27.08.2020 r., znak PLD.4530.1961.2020.AK (data wpływu do Agencji 27.08.2020 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 twarde á 12,5 mg, opakowanie 28 kaps.,

we wskazaniu: rak nerki w stadium uogólnienia (ICD-10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

Warto zauważyć, że we wniosku dołączonym do niniejszego zlecenia podano następujące szczegóły dotyczące populacji docelowej:

- „rak nerki niejasnokomórkowy (rak brodawkowaty typ II, utkanie raka jasnokomórkowego stanowi około 20% utkania guza),
- leczenie: operacyjne (nefrektomia prawostronna z limfadenektomią okołoaortalną) w 03.2020 r.,
- 05.2020 r. – podejrzenie rozsiewu do kości – od 22.06.2020 r. pacjent leczony kwasem zoledronowym,
- pacjent w grupie o pośrednim rokowaniu (1 pkt skali MSKCC) – brak możliwości kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem,
- ze względu na 20% utkanie raka jasnokomórkowego pacjent nie jest kandydatem do leczenia sunitynibem w ramach programu lekowego.”

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r., produkt leczniczy Sutent (sunitynib) jest finansowany ze środków publicznych w ramach programów lekowych: B.3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48), B.8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49), B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) oraz B.53. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4).

Produkt leczniczy Sutent był oceniany w Agencji w ramach RDTL, we wskazaniu zbliżonym do wnioskowanego w czerwcu 2020 r., tj. w raku nerki niejasnokomórkowym (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu. Zarówno Rada Przejrzystości jak i Prezes Agencji uznali finansowanie ww. technologii w ramach RDTL za zasadne [AOTMiT BIP: 109/2020<sup>1</sup>]. Należy jednak mieć na uwadze, że w/w analiza dotyczyła oceny sunitynibu w populacji z chromofobnym RCC.

### 2.1. Problem zdrowotny

#### Definicja

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

Rak nerki (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.

[OT.422.75.2020]

Do najczęściej występujących podtypów histologicznych raka nerki należą:

- jasnokomórkowy (ang. clear cell) – stanowiący ~75% przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki;
- **brodawkowaty**/papilarny (ang. papillary) – stanowiący ~16% przypadków (wyróżnia się dwa typy raka brodawkowatego: 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, kwasochłonną cytoplazmę i większe, pleomorficzne jądro (stopień II–III wg Fuhrmana). Guzy w typie 2 z reguły mają większe rozmiary i wyższy stopień zaawansowania);

<sup>1</sup> ORP 136/2020, OPA 62/2020 (<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc>)

- chromofobowy/chromofobny (~7%);
- translokacyjny (~1%);
- rdzeniasty (<0,5%);
- kanalików zbiorczych (<0,5%);
- jednym z podtypów histologicznych jest również jasnokomórkowy-brodawkowaty (cewkowo-brodawkowaty) rak nerki (CCPRCC, ang. clear cell papillary renal cell carcinoma) stanowiący około 1% wszystkich przypadków raka nerki.

[EAU 2020<sup>2</sup>, ISUP 2013, WHO 2016, Fus 2015, Shuch 2015]

**Populację w niniejszym opracowaniu stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka niejasnokomórkowego, brodawkowego.**

### Epidemiologia

Standardowy współczynnik zapadalności<sup>3</sup> (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.

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 roku 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.

RCC występuje około 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat. Ryzyko zachorowania raka nerki wzrasta z wiekiem.

[Szczeklik 2018, KRN 2017, OT.422.75.2020]

### Rokowanie

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%.

[Szczeklik 2018, PTOK 2013, OT.422.51.2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

W ramach prac nad niniejszym raportem otrzymano od MZ opinię Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej (dr n. med. Wiesław Bal), dotyczącą zasadności zastosowania ocenianej technologii lekowej w ramach RDTL:

*„Na podstawie danych zawartych we „Wniosku o wydanie zgody na pokrycie kosztów leku w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej” (...) dotyczącego refundacji leku Sunitynib (...) stwierdzam, że w/w wniosek jest uzasadniony medycznie.”*

Dodatkowo, według stanowiska ekspertów (prof. dr hab. n. med. M. Krzakowski, dr n. med. E. Filipczyk-Cisarż, dr n. med. W. Bal), przedstawionych w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” do następstw choroby należą: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba oraz obniżenie jakości życia. W wyżej wymienionym raporcie Agencji populację stanowili pacjenci z rakiem nerki

<sup>2</sup> <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (dostęp: 10.07.2020)

<sup>3</sup> standaryzacja współczynników według standardowej populacji świata ASW (tzw. *Segi standard*) – metoda tradycyjnie stosowana w publikacjach Krajowego Rejestru Nowotworów

o typie chromofobowym jednak należy mieć na uwadze, że prof. Krzakowski w swojej opinii doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Podobnie, dr Bał wskazał, że wskazane przez niego skutki ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki. [OT.422.51.2020]

## 2.3. Oceniana technologia

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Sutent]

<b>Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie</b>	Sutent (sunitynib), 12,5 mg kapsułki twarde, opakowanie 28 kaps. twardych
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	<p><b>rak nerki w stadium uogólnienia</b> (ICD-10: C64)</p> <p>Szczegóły dotyczące populacji docelowej na podstawie zlecenia MZ:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rak nerki niejasnokomórkowy (rak brodawkowaty typ II, utkanie raka jasnokomórkowego stanowi około 20% utkania guza),</li> <li>• leczenie: operacyjne (nefrektomia prawostronna z limfadenektomią okołoaortalną) w 03.2020 r.,</li> <li>• 05.2020 r. – podejrzenie rozsiewu do kości – od 22.06.2020 r. pacjent leczony kwasem zoledronowym,</li> <li>• pacjent w grupie o pośrednim rokowaniu (1 pkt skali MSKCC) – brak możliwości kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem,</li> <li>• ze względu na 20% utkanie raka jasnokomórkowego pacjent nie jest kandydatem do leczenia sunitynibem w ramach programu lekowego.</li> </ul>
<b>Wskazania zarejestrowane</b>	<p>Sunitynib jest wskazany w leczeniu dorosłych chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (ang. GIST, <i>Gastrointestinal stromal tumour</i>): nieoperacyjnym i (lub) z przerzutami, po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję;</li> <li>• <b>rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami</b> (ang. MRCC, <i>metastatic renal cell carcinoma</i>): <b>zaawansowanym i (lub) z przerzutami</b>;</li> <li>• nowotworem neuroendokrynnym trzustki (ang. pNET, <i>pancreatic neuroendocrine tumours</i>): wysoko zróżnicowanym, nieoperacyjnym lub z przerzutami u pacjentów, u których doszło do progresji choroby.</li> </ul>
<b>Wnioskowane dawkowanie</b>	raz dziennie o stałej porze 4 kapsułki po 12,5 mg przez 28 dni, następnie 14 dni przerwy
<b>Droga podania</b>	doustnie
<b>Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia</b>	2 cykle leczenia

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych produktu leczniczego Sutent.

Należy jednocześnie mieć na uwadze, że w badaniach stanowiących podstawę do zarejestrowania sunitynibu w populacji z rakiem nerkowokomórkowym, brali udział pacjenci z komponentem w większości jasnokomórkowym.

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących zastosowania sunitynibu u pacjentów z rakiem (brodawkowatym) nerki w stadium uogólnienia wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.09.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1. niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 2. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z niejasnokomórkowym rakiem (brodawkowatym) nerki w stadium uogólnienia	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	sunityn b (SUN)	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa stosowania ocenianej interwencji w analizowanej populacji pacjentów	Inne niż zdefiniowane w kryterium włączenia, m.in. dotyczące farmakokinetyki i farmakodynamiki
Rodzaj badania (S)	W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności: <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne.</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia.</li> </ul>

Selekcję badań wykonywało dwóch 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 publikacje:

- 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);

- Abdel-Rahman 2015 – przegląd systematyczny, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo sunitynibu w leczeniu niejasnokomórkowego raka nerki (w tym brodawkowego).

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

**Ograniczenia badań i analizy:**

- nie odnaleziono badań wysokiej jakości odnoszących się do skuteczności stosowania sunitynibu w populacji pacjentów z nccRCC o typie brodawkowym;
- odnalezione przeglądy systematyczne charakteryzowały się umiarkowaną (Fernandez-Pello 2016) i krytycznie niską (Abdel-Rahman 2015) jakością; przeglądy zostały ocenione przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II;
- włączone do przeglądów badania były badaniami z różnych poziomów klasyfikacji doniesień naukowych wg 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 brodawkowym; natomiast w przeglądzie Abdel-Rahman 2015 – od 16 do 74 pacjentów.

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Tabela 3. Wyniki przeglądów systematycznych: Fernandez-Pello 2016, Abdel-Rahman 2015

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu																									
<p><b>Fernandez-Pello 2016</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> w publikacji źródłowej szczegółowo opisano potencjalne konflikty interesów autorów.</p>	<p>Przeszukane bazy: MEDLINE, Cochrane Library, Science Citation Index, Conference Proceedings Citation Index-Science. Dodatkowo przeszukano: clinicaltrials.gov oraz World Health Organization International Clinical Trials Registry.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało okres do 24.03.2016 r.</p> <p><b>PICOS:</b></p> <p><b>P:</b> pacjenci z przerzutowym niejasnokomórkowym rakiem nerki (uwzględniano dane dla poszczególnych podtypów nccRCC, jeżeli były dostępne).</p> <p><b>I:</b> sunitynib (SUN), sorafenib, aksyтын b, pazopanib, dovitin b, kabozantyn b, tivantinib, erlotyn b, bewacyzumab, interleukina-2, IFN-a, 5-fluorouracyl oraz inne leczenie systemowe, jeżeli zostało zidentyfikowane w trakcie wyszukiwania (np. ewerolimus, EWE).</p> <p><b>C:</b> nie określono;</p> <p><b>O:</b> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), wskaźnik odpowiedzi oceniany z uwzględnieniem kryteriów RECIST (<i>Response Evaluation Criteria In Solid Tumors</i>); zdarzenia niepożądane;</p> <p><b>S:</b> RCT, quasi-RCT, nierandomizowane badania porównawcze.</p> <p>Wyszukiwania nie ograniczono pod kątem języka publikacji oraz minimalnej liczby pacjentów w badaniu. Wykluczano badania bez grupy kontrolnej.</p> <p>W przypadku badań z populacją mieszaną (ccRCC i nccRCC) włączano jedynie badania, w których przedstawiono oddzielne wyniki dla subpopulacji nccRCC lub pacjenci z nccRCC stanowili 90% całkowitej populacji badania.</p>	<p>Liczba wszystkich włączonych badań: 5 RCT.</p> <p>Sunityn b był przedmiotem oceny w 3 badaniach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>ASPEN (Armstrong 2015) – porównujące SUN z EWE u pacjentów z nccRCC (N=108, w tym typ brodawkowaty N=76)</li> <li>ESPN (Tannir 2014) – porównujące SUN z EWE u pacjentów z nccRCC (N=68, w tym typ brodawkowaty N=27)</li> <li>RECORD3 (Motzer 2014) – porównujące SUN z EWE u pacjentów z ccRCC oraz nccRCC (N=66, w tym typ brodawkowaty N=50)</li> </ul> <p><b>Wyniki dla subpopulacji pacjentów z nccRCC brodawkowatym dostępne były wyłącznie na podstawie badań ASPEN oraz ESPN – wyniki przedstawiono poniżej.</b></p> <p><b>Tabela 4. Wyniki skuteczności w badaniach ASPEN i ESPN</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Punkt końcowy</th> <th rowspan="2">Badanie</th> <th>SUN</th> <th>EWE</th> <th rowspan="2">HR (80% CI)</th> </tr> <tr> <th colspan="2">mediana mies. (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">OS</td> <td>ESPN</td> <td>16,6 (5,9; NO)</td> <td>14,9 (7,1; 22,7)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td colspan="3">brak szczegółowych wyników; wskazano brak różnic pomiędzy terapiami w analizie poszczególnych podtypów nccRCC</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">PFS</td> <td>ESPN</td> <td>5,7</td> <td>4,1</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td>8,1</td> <td>5,5</td> <td><b>1,16 (1,1; 2,33)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>NO – nie osiągnięto</p> <p><b>Wyniki dot. bezpieczeństwa przedstawiono dla populacji z nccRCC ogółem (brak danych dla subpopulacji z typem brodawkowatym).</b></p>	Punkt końcowy	Badanie	SUN	EWE	HR (80% CI)	mediana mies. (95% CI)		OS	ESPN	16,6 (5,9; NO)	14,9 (7,1; 22,7)	bd	ASPEN	brak szczegółowych wyników; wskazano brak różnic pomiędzy terapiami w analizie poszczególnych podtypów nccRCC			PFS	ESPN	5,7	4,1	bd	ASPEN	8,1	5,5	<b>1,16 (1,1; 2,33)</b>	<p><b>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd umiarkowanej jakości<sup>4</sup></b></p> <p>Do oceny jakości badań randomizowanych autorzy przeglądu wykorzystali standardowe narzędzie Cochrane Collaboration do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB).</p> <p>W każdym z badań ryzyko błędu wykonania (ang. <i>performance bias</i>) oceniono na wysokie – każde z badań było <i>open-label</i> w ramionach aktywnego leczenia. W badaniach ASPEN i RECORD3 ryzyko detekcji również oceniono na wysokie. Ryzyko wystąpienia pozostałych błędów oceniono na niskie lub niejasne.</p> <p>Wszystkie badania były prospektywnymi badaniami randomizowanymi z grupą kontrolną.</p> <p>W kwestii interpretacji danych, jedynie w badaniu ASPEN zaznaczono, że były one interpretowane zewnętrznie i niezależnie.</p>
Punkt końcowy	Badanie	SUN			EWE	HR (80% CI)																						
		mediana mies. (95% CI)																										
OS	ESPN	16,6 (5,9; NO)	14,9 (7,1; 22,7)	bd																								
	ASPEN	brak szczegółowych wyników; wskazano brak różnic pomiędzy terapiami w analizie poszczególnych podtypów nccRCC																										
PFS	ESPN	5,7	4,1	bd																								
	ASPEN	8,1	5,5	<b>1,16 (1,1; 2,33)</b>																								

<sup>4</sup> 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><b>Tabela 5. Wyniki bezpieczeństwa w badaniach ASPEN i ESPN</b></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badanie</th> <th>SUN % (n/N)</th> <th>EWE % (n/N)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, w tym:</td> <td>ESPN</td> <td>88% (29/33)<sup>#</sup></td> <td>54% (19/35)<sup>#</sup></td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td>78% (40/51)<sup>#</sup></td> <td>60% (34/57)<sup>#</sup></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">anemia</td> <td>ESPN</td> <td>bd</td> <td>14%<sup>#</sup> (5/35)</td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td>bd</td> <td>11%<sup>#</sup> (6/57)</td> </tr> <tr> <td>zmęczenie</td> <td>ESPN</td> <td>39%<sup>#</sup> (13/33)</td> <td>6%<sup>#</sup> (2/35)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">nadciśnienie</td> <td>ESPN</td> <td>27%<sup>#</sup> (9/33)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td>25%<sup>#</sup> (13/51)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">biegunka</td> <td>ESPN</td> <td>24%<sup>#</sup> (8/33)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>ASPEN</td> <td>10%<sup>#</sup> (5/51)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>neutropenia</td> <td>ESPN</td> <td>12%<sup>#</sup> (4/33)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>zapalenie jamy ustnej</td> <td>ESPN</td> <td>bd</td> <td>9%<sup>#</sup> (5/57)</td> </tr> <tr> <td>infekcja</td> <td>ASPEN</td> <td>12%<sup>#</sup> (6/51)</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>trombocytopenia</td> <td>ASPEN</td> <td>8%<sup>#</sup> (4/51)</td> <td>bd</td> </tr> </tbody> </table> <p># – obliczenia własne Agencji</p>	Punkt końcowy	Badanie	SUN % (n/N)	EWE % (n/N)	zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, w tym:	ESPN	88% (29/33) <sup>#</sup>	54% (19/35) <sup>#</sup>	ASPEN	78% (40/51) <sup>#</sup>	60% (34/57) <sup>#</sup>	anemia	ESPN	bd	14% <sup>#</sup> (5/35)	ASPEN	bd	11% <sup>#</sup> (6/57)	zmęczenie	ESPN	39% <sup>#</sup> (13/33)	6% <sup>#</sup> (2/35)	nadciśnienie	ESPN	27% <sup>#</sup> (9/33)	bd	ASPEN	25% <sup>#</sup> (13/51)	bd	biegunka	ESPN	24% <sup>#</sup> (8/33)	bd	ASPEN	10% <sup>#</sup> (5/51)	bd	neutropenia	ESPN	12% <sup>#</sup> (4/33)	bd	zapalenie jamy ustnej	ESPN	bd	9% <sup>#</sup> (5/57)	infekcja	ASPEN	12% <sup>#</sup> (6/51)	bd	trombocytopenia	ASPEN	8% <sup>#</sup> (4/51)	bd	
Punkt końcowy	Badanie	SUN % (n/N)	EWE % (n/N)																																																				
zdarzenia niepożądane 3-4. stopnia, w tym:	ESPN	88% (29/33) <sup>#</sup>	54% (19/35) <sup>#</sup>																																																				
	ASPEN	78% (40/51) <sup>#</sup>	60% (34/57) <sup>#</sup>																																																				
anemia	ESPN	bd	14% <sup>#</sup> (5/35)																																																				
	ASPEN	bd	11% <sup>#</sup> (6/57)																																																				
zmęczenie	ESPN	39% <sup>#</sup> (13/33)	6% <sup>#</sup> (2/35)																																																				
nadciśnienie	ESPN	27% <sup>#</sup> (9/33)	bd																																																				
	ASPEN	25% <sup>#</sup> (13/51)	bd																																																				
biegunka	ESPN	24% <sup>#</sup> (8/33)	bd																																																				
	ASPEN	10% <sup>#</sup> (5/51)	bd																																																				
neutropenia	ESPN	12% <sup>#</sup> (4/33)	bd																																																				
zapalenie jamy ustnej	ESPN	bd	9% <sup>#</sup> (5/57)																																																				
infekcja	ASPEN	12% <sup>#</sup> (6/51)	bd																																																				
trombocytopenia	ASPEN	8% <sup>#</sup> (4/51)	bd																																																				
<p><b>Abdel-Rahman 2015</b></p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak.</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> zadeklarowano brak konfliktów interesów.</p>	<p>Przeszukane bazy: Cochrane Library, Google scholar, PubMed/Medline. Dodatkowo przeanalizowano abstrakty prezentowane na konferencjach ASCO i ESMO.</p> <p>Wyszukiwanie obejmowało okres do 01.06.2014 r.</p> <p><b>PICOS:</b></p> <p><b>P:</b> pacjenci z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki;</p> <p><b>I:</b> sunitynib w monoterapii</p> <p><b>C:</b> nie określono;</p> <p><b>O:</b> przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), odpowiedź na leczenie</p>	<p>Liczba wszystkich włączonych badań: 12 (6 badań klinicznych II fazy, 1 prospektywne badanie rozszerzonego dostępu, 5 analiz retrospektywnych).</p> <p><b>Wyniki dla subpopulacji pacjentów z nccRCC brodawkowatym dostępne były wyłącznie na podstawie następujących publikacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ravaud 2009 – badanie prospektywne II fazy wśród <b>28 pacjentów</b> z brodawkowatym nccRCC (typ I: 5 pacjentów, typ II: 23 pacjentów);</li> <li>Plimack 2010 – badanie prospektywne II fazy wśród <b>23 pacjentów</b> z brodawkowatym nccRCC (typ I: 2 pacjentów, typ II: 10 pacjentów, niesprecyzowane: 13 pacjentów);</li> </ul>	<p><b><u>Przegląd systematyczny został oceniony przez analityków Agencji wg skali AMSTAR II, jako przegląd krytycznie niskiej jakości</u></b><sup>5</sup></p>																																																				

<sup>5</sup> krytycznie niska jakość – przegląd charakteryzuje się więcej niż jedną wadą krytyczną; nie należy opierać wniosku na przeglądach krytycznie niskiej jakości; nie zapewniają one kompleksowego podsumowania wyników dostępnych badań w przedmiotowym problemie decyzyjnym. Źródło: <https://amstar.ca/Amstar-2.php>

Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu																																							
	<p>z uwzględnieniem kryteriów RECIST: całkowita (CR), częściowa (PR) i stabilizacja choroby (SD); punkty końcowe dotyczące toksyczności; wskaźnik kontroli choroby (DCR);</p> <p><b>S:</b> badania kliniczne.</p> <p>Włączano tylko publikacje dostępne w języku angielskim.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Lee 2014 – badanie retrospektywne wśród <b>74 pacjentów</b> z brodawkowatym nccRCC;</li> <li>Casuscelli 2014 – badanie retrospektywne wśród <b>16 pacjentów</b> z brodawkowatym nccRCC (typu II).</li> </ul> <p><b>Tabela 6. Wyniki skuteczności w badaniach Ravaud 2009, Plimack 2010, Lee 2014, Casuscelli 2014</b></p> <table border="1" data-bbox="958 440 1644 1193"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Badanie</th> <th>SUN</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="4"><b>OS mediana mies. (95% CI)</b></td> <td>Ravaud 2009</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Plimack 2010</td> <td>10,8 (6,2; NE)</td> </tr> <tr> <td>Lee 2014</td> <td>12</td> </tr> <tr> <td>Casuscelli 2014</td> <td>15</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"><b>PFS mediana mies. (95% CI)</b></td> <td>Ravaud 2009</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Plimack 2010</td> <td>1,6 (1,3; 12)</td> </tr> <tr> <td>Lee 2014</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Casuscelli 2014</td> <td>8,9</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"><b>ORR (CR+PR)</b></td> <td>Ravaud 2009</td> <td>4%</td> </tr> <tr> <td>Plimack 2010</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>Lee 2014</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td>Casuscelli 2014</td> <td>NR</td> </tr> <tr> <td rowspan="4"><b>DCR (CR+PR+SD)</b></td> <td>Ravaud 2009</td> <td>60%</td> </tr> <tr> <td>Plimack 2010</td> <td>35%</td> </tr> <tr> <td>Lee 2014</td> <td>70%</td> </tr> <tr> <td>Casuscelli 2014</td> <td>NR</td> </tr> </tbody> </table> <p>NR – nie raportowano; NE – nie możliwe do oszacowania (ang. not estimable); CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilizacja choroby.</p> <p><b>Wyniki dot. bezpieczeństwa stosowania SUN:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>W badaniu Lee 2014 u 43% pacjentów raportowano nadciśnienie, a u 30% niedoczynność tarczycy. 40% pacjentów wymagało redukcji dawki i/lub przerwania leczenia.</li> </ul>	Punkt końcowy	Badanie	SUN	<b>OS mediana mies. (95% CI)</b>	Ravaud 2009	NR	Plimack 2010	10,8 (6,2; NE)	Lee 2014	12	Casuscelli 2014	15	<b>PFS mediana mies. (95% CI)</b>	Ravaud 2009	NR	Plimack 2010	1,6 (1,3; 12)	Lee 2014	5	Casuscelli 2014	8,9	<b>ORR (CR+PR)</b>	Ravaud 2009	4%	Plimack 2010	0%	Lee 2014	NR	Casuscelli 2014	NR	<b>DCR (CR+PR+SD)</b>	Ravaud 2009	60%	Plimack 2010	35%	Lee 2014	70%	Casuscelli 2014	NR	
Punkt końcowy	Badanie	SUN																																								
<b>OS mediana mies. (95% CI)</b>	Ravaud 2009	NR																																								
	Plimack 2010	10,8 (6,2; NE)																																								
	Lee 2014	12																																								
	Casuscelli 2014	15																																								
<b>PFS mediana mies. (95% CI)</b>	Ravaud 2009	NR																																								
	Plimack 2010	1,6 (1,3; 12)																																								
	Lee 2014	5																																								
	Casuscelli 2014	8,9																																								
<b>ORR (CR+PR)</b>	Ravaud 2009	4%																																								
	Plimack 2010	0%																																								
	Lee 2014	NR																																								
	Casuscelli 2014	NR																																								
<b>DCR (CR+PR+SD)</b>	Ravaud 2009	60%																																								
	Plimack 2010	35%																																								
	Lee 2014	70%																																								
	Casuscelli 2014	NR																																								



Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki	Ocena przeglądu
		<ul style="list-style-type: none"><li>• 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%).</li><li>• 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 nie-hematologicznych).</li></ul>	

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL Sutent

W ramach **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.

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

Do **bardzo często (≥1/10) występujących działań niepożądanych** produktu Sutent 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 erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej, wysypka (łuszczycopodobne zapalenie skóry, wysypka złuszczająca, wysypka, wysypka rumieniowa, wysypka pęcherzykowa, wysypka uogólniona, wysypka plamista, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka grudkowa i swędząca wysypka), zmiany koloru włosów, suchość skóry;
- zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej: ból w kończynach, bóle stawowe, ból pleców;
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zapalenie błon śluzowych; zmęczenie i astenia, obrzęk (w tym twarzy i obwodowy), gorączka.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. Zgodnie z ChPL lek Sutent jest wskazany w leczeniu raka nerkowokomórkowego zaawansowanego i/lub z przerzutami.

W związku z tym, że oceniane wskazanie zawiera się we wskazaniu zarejestrowanym produktu leczniczego Sutent (patrz rozdział 2.3. niniejszego opracowania), można wnioskować, że relacja ta jest pozytywna. Jednocześnie należy mieć na uwadze, że **wskazanie, którego dotyczy zlecenie MZ dotyczy raka brodawkowatego nerki (typ inny niż jasnokomórkowy), a rejestracja wskazania opierała się na dowodach naukowych, w których populację stanowili pacjenci z rakiem o utkaniu w większości jasnokomórkowym.** [EMA SD 2006, EMA PS 2019]

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W dniu 09.09.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących leczenia raka nerki (ze szczególnym uwzględnieniem raka brodawkowego). 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 i 2013 r. (PTU 2019, PTOK 2013) oraz europejskie z 2020 i 2009 r. (EAU 2020, ESMO 2020, EORTC-GU 2009). Natomiast do niniejszego opracowania włączono publikacje najnowsze, tj. opublikowane po 2010 r. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>PTU 2019<sup>6</sup></b> (Polska)</p>	<p><b><u>Rekomendacje w zakresie kompleksowej opieki nad pacjentem z nowotworem złośliwym nerki</u></b>  <u>Pacjenci z miejscowym oraz miejscowo zaawansowanym rakiem nerki:</u>            Podstawową metodą leczenia raka nerki w postaci miejscowej oraz miejscowo zaawansowanej jest postępowanie chirurgiczne. Jest to metoda z wyboru.            Wskazano, że adjuwantowa chemioterapia nie przynosi dodatkowych korzyści i nie jest obecnie zalecana w miejscowym i miejscowo zaawansowanym raku nerki (na podstawie randomizowanych badań klinicznych).  <u>Pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym rakiem nerki:</u>            Leczenie ma charakter multidyscyplinarny i wielokierunkowy.            U pacjentów w dobrym stanie ogólnym wykonuje się cytoredukcyjną nefrektomię.            Istotnym elementem leczenia jest immunoterapia wykorzystująca m.in. ipilimumab, niwolumab, interferon alfa, bewacyzumab oraz interleukinę 2. Ważną rolę odgrywają również terapie celowane z inhibitorami kinazy tyrozynowej (sorafenib, <b>sunitynib</b>, pazopan b, aksyтын b, kabozantynib, lenwatynib, tiwozanib) oraz inhibitorami mTOR (temsyrolimus, 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).  <b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano  <b>Siła zaleceń / poziom dowodów:</b> nie wskazano</p>
<p><b>PTOK 2013</b> (Polska)</p>	<p><b><u>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerki</u></b>            Podstawową metodę postępowania u chorych na raka nerki stanowi leczenie chirurgiczne. Paliatywne leczenie systemowe wykorzystuje się u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do radykalnej operacji. Na czas opracowania wytycznych (2013 r.) nie wykazano skuteczności jakiegokolwiek formy terapii uzupełniającej.</p>

<sup>6</sup> zalecenia przygotowano m.in. w oparciu o rekomendacje Europejskiego Towarzystwa Urologicznego (EAU 2018)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Leczenie systemowe raka nerki można podjąć wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych obciążeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem <math>\alpha</math>. Klasyczna chemioterapia jest nieskuteczna.</p> <p>W leczeniu systemowym raka nerki dostępne są 3 grupy leków — inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF i PDGF; <b>sunitynib</b>, sorafenib, pazopan b, aksytynib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsylolimus, ewerolimus) oraz przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).</p> <p>Poniżej przedstawiono podsumowanie możliwości terapii systemowej raka nerki wg wytycznych w I linii leczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• interferon alfa-2a u pacjentów z korzystnym rokowaniem i przerzutami ograniczonymi do płuc, z rakiem jasnokomórkowym lub nowotworem z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii;</li> <li>• sunitynib, pazopanib u pacjentów z rokowaniem korzystnym i pośrednim, z rakiem jasnokomórkowym lub nowotworem z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, po nefrektomii;</li> <li>• temsylolimus u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, w różnych typach histologicznych raka nerki.</li> </ul> <p>Ogółem w drugiej lub trzeciej linii leczenia u pacjentów, u których zastosowano wcześniej inhibitory kinaz tyrozynowych (stosowanych wyłącznie lub po wcześniejszej immunoterapii) zaleca się: ewerolimus, aksytynib (po sunitynibie, pazopanibie lub sorafenibie).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano</p> <p><b>Siła zaleceń / poziom dowodów:</b> nie wskazano</p>
<p><b>EAU 2020</b> (Europa)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w raku nerki – poniżej opisano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego</u></b></p> <p>W wytycznych podkreślono, że w większości opublikowanych badań, analizowano jasnokomórkowy typ raka nerki i w związku z tym nie można podać silnych zaleceń opartych na dowodach naukowych dla podtypów innych niż jasnokomórkowy. Zaznaczono, że w leczeniu systemowym pacjentów z przerzutowym rakiem nerki niejasnokomórkowym nie ma opracowanego i dostępnego standardowego leczenia.</p> <p>W ramach leczenia celowanego wskazywano na możliwość zastosowania inhibitorów mTOR: ewerolimusu i temsylolimusu oraz terapię ukierunkowaną VEGF: <b>sunitynibu</b> i sorafenibu (3).</p> <p>Zarówno inhibitory mTOR, jak i terapie ukierunkowane na VEGF mają ograniczoną aktywność w leczeniu raka niejasnokomórkowego. Wskazano na nieistotną statystycznie przewagę sunitynibu nad ewerolimusem w poprawie wyników onkologicznych. (2a)</p> <p>Według wytycznych należy rozważyć udział pacjenta w badaniach klinicznych.</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> European Association of Urology</p> <p><b>Poziom dowodów i siła zaleceń:</b> opracowane na podstawie GRADE; 1a – metaanaliza badań randomizowanych (RCT); 1b – przynajmniej jedno RCT; 2a – jedno dobrej jakości badanie kontrolowane bez randomizacji; 2b – przynajmniej jedno dobrej jakości quasi-eksperymentalne badanie innego typu; 3 – dobrze zaprojektowane nieeksperymentalne badania, takie jak badania porównawcze (ang. comparative studies), badania korelacyjne (ang. correlation studies) i opisy przypadków; 4 – raporty grup eksperckich, opinie lub doświadczenia z praktyki klinicznej specjalistów z danej dziedziny.</p>
<p><b>ESMO 2020</b> (Europa)</p>	<p><b><u>Wytyczne dotyczące postępowania w raku nerki – poniżej opisano zalecenia dotyczące raka niejasnokomórkowego</u></b></p> <p>Zgodnie z wytycznymi, obecnie dostępne dowody dotyczące leczenia I linii raka niejasnokomórkowego opierają się głównie na badaniach niższej wiarygodności metodologicznej, które koncentrują się głównie na inhibitorach TKI lub mTOR.</p> <p>Silnie rekomendowany jest udział pacjentów w badaniach klinicznych.</p> <p>Wskazano, że w terapii niejasnokomórkowego RCC najbardziej wiarygodne dane istnieją dla <b>sunitynibu</b>.</p> <p>Ponadto, sugeruje się, że pacjenci z niejasnokomórkowym RCC mogą odnieść korzyści ze stosowania ewerolimusu, sorafenibu, pazopanibu lub temsylolimusu (przy czym zaznaczono, że populację w badaniach stanowili głównie pacjenci z rakiem brodawkowatym lub chromofobowym).</p> <p><b>W niejasnokomórkowym raku nerki typu brodawkowatego w I linii leczenia standardowym postępowaniem jest sunitynib (II, B) oraz pazopan b (V, C). Opcjonalnie można rozważyć zastosowanie ewerolimusu (II C) lub kabozantynibu (IV C).</b></p> <p>W świetle dostępnych doniesień klinicznych nie jest możliwe wydanie rekomendacji dotyczących leczenia niejasnokomórkowego RCC w kolejnych liniach. Natomiast wydaje się, że dla typu brodawkowatego zastosowanie schematu leczenia jak w raku jasnokomórkowym jest opcją akceptowalną (tj. w drugiej linii RCC jasnokomórkowego wg zaleceń ESMO wymienia standardowo niwolumab, kabozantynib).</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> nie wskazano; autorzy wskazali konflikt interesów</p> <p><b>Poziom dowodów:</b> I – przynajmniej jedno 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 metodologicznej) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością; III – prospektywne badania</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><i>kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie eksperckie.</i></p> <p><b>Siła rekomendacji:</b> A – silnie rekomendowane: silne dowody na skuteczność ze znaczną korzyścią kliniczną; B – generalnie rekomendowane: silne lub umiarkowane dowody na skuteczność z ograniczoną korzyścią kliniczną; C – opcjonalnie rekomendowane: niewystarczające dowody dotyczące skuteczności lub korzyść nie przeważa nad ryzykiem (działania niepożądane, koszty, itd.); D – generalnie nie rekomendowane: umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych; E – nierekomendowane: silne dowody przeczące skuteczności lub dowodzące zdarzeń niepożądanych.</p>

ESMO – European Society for Medical Oncology; PTU – Polskie Towarzystwo Urologiczne; PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, EAU – European Association of Urology.

Odnalezione polskie wytyczne przede wszystkim odnoszą się ogólnie do leczenia raka nerki (bez wskazania na typ utkania nowotworu). W wytycznych PTU 2019 przedstawiono możliwe do zastosowania terapie (w tym sunitynib) w leczeniu pacjentów z zaawansowanym / przerzutowym rakiem nerki ogółem (nie wskazano, czy zalecenia dotyczą typu jasno- czy niejasnokomórkowego). Natomiast, w wytycznych PTOK 2013 w odniesieniu do pacjentów z rakiem niejasnokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem opisano I linię leczenia, w której zalecono temsyrolimus (populację ocenianą stanowią pacjenci w grupie o pośrednim rokowaniu (1 pkt w skali MSKCC)).

Wytyczne europejskie w zakresie leczenia I linii raka nerki innego niż jasnokomórkowy wskazywały: ewerolimus (EAU 2020, ESMO 2020), sunitynib (EAU 2020, ESMO 2020), sorafenib (EAU 2020), temsyrolimus (EAU 2020), pazopanib (ESMO 2020), kabozantynib (ESMO 2020).

Przy czym w wytycznych EAU 2020 wskazano na nieistotną statystycznie przewagę sunitynibu nad ewerolimusem, a wytyczne ESMO 2020 jako substancje pierwszego wyboru wskazały na sunitynib i pazopanib. Należy również zauważyć, że jedynie **wytyczne ESMO 2020 odnosiły się bezpośrednio do ocenianego w niniejszym raporcie typu raka nerki: brodawkowego**.

Opinia eksperta na podstawie raportu Agencji OT.422.51.2020 „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu”:

Według stanowiska prof. Macieja Krzakowskiego (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej), przedstawionego w raporcie „Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu” „jedynym lekiem – refundowanym w Polsce (program lekowy) – stosowanym u chorych na raka nerki o innym typie histologicznym niż rak jasnokomórkowy jest temsyrolimus (...)”.

Komentarz analityka Agencji: Temsyrolimus, podobnie jak pozostałe substancje wymienione w wytycznych, tj. ewerolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib, niwolumab, refundowane są w ramach programu lekowego B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64). Wnioskowana populacja nie kwalifikuje się do leczenia w/w substancjami w ramach programu lekowego, co opisano w rozdz. 2. niniejszego opracowania.

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 przytoczoną opinię eksperta klinicznego można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej, rozumianej jako aktywne leczenie.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej. Dodatkowo podano ww. wartości dla produktu leczniczego Sunitynib (kaps. twarde, 12,5 mg)<sup>7</sup>, który jest aktualnie refundowany w ramach programów lekowych: B.3. Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) (ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48), B.8. Leczenie mięsaków tkanek miękkich (ICD-10: C48, C49), B.10. Leczenie raka nerki (ICD-10: C64) oraz B.53. Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10: C25.4).

Należy mieć na uwadze, że zgodnie z art. 47i ust 2 ustawy o świadczeniach, w przypadku gdy zgoda na pokrycie kosztów leku w ramach RDTL dotyczy leku, w odniesieniu do którego została wydana decyzja o objęciu refundacją i ustaleniu urzędowej ceny zbytu, kwota określona w decyzji administracyjnej w sprawie wydania tej zgody nie może być wyższa niż wynikająca z zastosowania do obliczeń ceny hurtowej brutto tego leku wraz z RSS, jeżeli został zawarty.

Zgodnie z ChPL „(...) zalecana dawka produktu Sutent wynosi 50 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje 2-tygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni.” Według wniosku dołączonego do zlecenia produkt Sutent będzie podawany „doustnie raz dziennie o stałej porze 4 kapsułki po 12,5 mg przez 28 dni, następnie 14 dni przerwy”. Mając powyższe na względzie można uznać, że dawkowanie z wniosku jest zgodne z dawkowaniem z ChPL.

Zgodnie z wnioskiem terapia będzie obejmować 2 cykle leczenia, podczas których zostaną zużyte 224 kapsułki (8 opakowań).

**Tabela 8. Ceny i koszty produktu leczniczego Sutent**

Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [PLN]	Koszt 2 cykli terapii [PLN]
wniosek dołączony do zlecenia MZ	██████ <sup>A</sup>	██████ (netto) / ██████ (brutto) <sup>A</sup>
Obwieszczenie MZ z dn. 24.08.2020 r.	5 327,01 <sup>B</sup>	42 616,10 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 2 cykli terapii wynosi: ██████ PLN brutto. Koszt ten na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ wynosi 42 616,10 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).

W ocenianym wskazaniu brak jest aktywnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii lekowej, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia jej kosztu.

<sup>7</sup> zgodnie z aktualnym obwieszczeniem MZ z dn. 24.08.2020 r. produkt Sutent jest refundowany również w dawce 25 mg (EAN: 05909990079384) oraz 50 mg (EAN: 05909990079391).

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

Ze względu na brak danych nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. 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.



## 8. Piśmiennictwo

### Badania pierwotne

Fernandez-Pello 2016	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. Eur.Urol. 2017; 71 (3): 426-436.
Abdel-Rahman 2015	Abdel-Rahman O, Fouad M, Efficacy and toxicity of sunitin b for non clear cell renal cell carcinoma(RCC): A systematic review of the literature, Crit Rev Oncol Hematol. 2015 May; 94(2): 238-50.

### Rekomendacje kliniczne

EAU 2020	EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. <a href="https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/">https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/</a> (dostęp: 13.07.2020 r.)
ESMO 2019	Escudier B, et al., Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2019 May 1;30(5):706-720. doi: 10.1093/annonc/mdz056.
ESMO 2020a (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Algorithm, opublikowane: 07.02.2020. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-algorithm</a> (dostęp: 13.07.2020 r.).
ESMO 2020b (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, opublikowane: 07.02.2020. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations</a> (dostęp: 13.07.2020 r.).
ESMO 2020c (aktualizacja)	ESMO Guidelines Committee, eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations, opublikowane: 26.02.2020. <a href="https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2">https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-2</a> (dostęp: 13.07.2020 r.).
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, 14.05.2019.

### Pozostałe publikacje

ChPL Sutent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent (data ostatniej aktualizacji EMA: 27.11.2019 r.)
EMA SD 2006	Procedure No. EMEA/H/C/687/II/01 Product name: SUTENT SCIENTIFIC DISCUSSION London, 13 November 2006 ( <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/sutent-h-c-687-ii-0001-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion-variation/sutent-h-c-687-ii-0001-epar-scientific-discussion-variation_en.pdf</a> )
EMA PS 2019	Sutent, Procedural steps taken and scientific information after the authorisation ( <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sutent-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/sutent-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf</a> )
KRN 2017	Didkowska J, et al., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2017 roku, Ministerstwo Zdrowia, Warszawa 2019
ISUP 2013	Srigley JR, et al., The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia, 2013 Oct;37(10):1469-89.
Fus 2015	Fus Ł, Morfologia wariantów histopatologicznych raka nerkowokomórkowego i ich wpływ na terapię, Przegląd Urologiczny 2015/1 (89) ( <a href="http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2755">http://www.przeglad-urologiczny.pl/artukul.php?2755</a> )
Shuch 2015	Shuch B, et al., Understanding Pathologic Variants of Renal Cell Carcinoma: Distilling Therapeutic Opportunities from Biologic Complexity, Eur Urol. 2015 Jan;67(1):85-97.
WHO 2016	Moch H, et al., The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs – Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours, Eur Urol. 2016 Jul;70(1):93-105.
OT.422.51.2020	Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc</a> )
OT.422.75.2020	Cabometyx (kabozantynib) we wskazaniu: rak nerki (ICD-10: C64) – II linia leczenia. Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6833-151-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6833-151-2020-zlc</a> )
OPA 62/2020	Opinia nr 62/2020 z dnia 10 czerwca 2020 r. Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc</a> )
ORP 136/2020	Opinia Rady Przejrzystości nr 136/2020 z dnia 8 czerwca 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Sutent (sunitynib) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu ( <a href="http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc">http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6745-109-2020-zlc</a> )

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 08.09.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#14	("RCC"[All Fields] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR (("renal"[All Fields] OR "kidney"[All Fields]) AND ("cancer"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour"[All Fields]))) AND ("nccrcc"[All Fields] OR "nccrccs"[All Fields] OR "ncc-RCC"[All Fields] OR "ncc"[All Fields] OR "non-clear"[All Fields] OR "nonclear"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields])) OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields] OR "cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR "non-clear-cell"[All Fields] OR ("non-clear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR ("nonclear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) AND ("Sunitin b"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitin b"[All Fields] OR "sutent"[All Fields] OR "sunitin b s"[All Fields] OR "Sunitin b"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su 011248"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su 011248"[All Fields] OR ("Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su011248"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitin b"[All Fields] OR "su 11248"[All Fields] OR "Sunitin b"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su 11248"[All Fields] OR "Sunitin b"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su11248"[All Fields]))	150
#13	("RCC"[All Fields] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR (("renal"[All Fields] OR "kidney"[All Fields]) AND ("cancer"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour"[All Fields]))) AND ("nccrcc"[All Fields] OR "nccrccs"[All Fields] OR "ncc-RCC"[All Fields] OR "ncc"[All Fields] OR "non-clear"[All Fields] OR "nonclear"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields])) OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR "non-clear-cell"[All Fields] OR ("non-clear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR ("nonclear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields]))	2 290
#12	"nccrcc"[All Fields] OR "nccrccs"[All Fields] OR "ncc-RCC"[All Fields] OR "ncc"[All Fields] OR "non-clear"[All Fields] OR "nonclear"[All Fields] OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields])) OR ("non"[All Fields] AND ("clear"[All Fields] OR "cleared"[All Fields] OR "clearing"[All Fields] OR "clearings"[All Fields] OR "clears"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR "non-clear-cell"[All Fields] OR ("non-clear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields])) OR ("nonclear"[All Fields] AND ("cells"[MeSH Terms] OR "cells"[All Fields] OR "cell"[All Fields]))	55 129
#11	"RCC"[All Fields] OR "carcinoma, renal cell"[MeSH Terms] OR (("renal"[All Fields] OR "kidney"[All Fields]) AND ("cancer"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour"[All Fields]))	1 998 334
#7	("renal"[All Fields] OR "kidney"[All Fields]) AND ("cancer"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour"[All Fields])	193 645
#6	"cancer"[All Fields] OR "adenocarcinoma"[All Fields] OR "carcinoma"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields] OR "tumor"[All Fields] OR "tumour"[All Fields]	4 355 423
#5	"renal"[All Fields] OR "kidney"[All Fields]	1 135 461
#4	"carcinoma, renal cell"[MeSH Terms]	33 376
#3	"Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitin b"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "sutent"[All Fields] OR "sunitin b s"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su 011248"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su011248"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su 11248"[All Fields] OR "Sunitinib"[MeSH Terms] OR "Sunitinib"[All Fields] OR "su11248"[All Fields]	6 319
#2	"sunitin b"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "sutent"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields] OR "sunitin b"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "sunitinib s"[All Fields] OR "sunitinib"[MeSH Terms] OR "sunitin b"[All Fields] OR "su 011248"[All Fields] OR "sunitinib"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "su 011248"[All Fields] OR "sunitin b"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "su011248"[All Fields] OR "sunitin b"[MeSH Terms] OR "sunitinib"[All Fields] OR "su 11248"[All Fields] OR "sunitinib"[MeSH Terms] OR "sunitin b"[All Fields] OR "su11248"[All Fields]	6 319
#1	"Sunitinib"[MeSH Terms]	3 561