



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

---

**Welireg (belzutifan)**

**we wskazaniach:**

- **zespół von Hippel-Lindau;**
- **zespół von Hippel-Lindau w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów**

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności  
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4211.3.2023

Data ukończenia: 4 maja 2023 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. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

**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 (nie dotyczy).

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz.U. 2022 poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz.U. 2022 poz. 1233).

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

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

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. 2022 poz. 902) 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 wybranych skrótów

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>Agencja / AOTMiT</b>       | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  |
| <b>ANN</b>                    | American Academy of Neurology   |
| <b>DOR</b>                    | Czas trwania odpowiedzi na leczenie (ang. <i>duration of response</i> )   |
| <b>EMA</b>                    | Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )   |
| <b>FDA</b>                    | Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )  |
| <b>FDA</b>                    | Amerykańska Agencja ds. Leków (ang. <i>Food and Drugs Administration</i> )  |
| <b>Komparator</b>             | Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej  |
| <b>Lek</b>                    | Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2022 r., poz. 2301, z późn. zm.)  |
| <b>MRI</b>                    | Rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i> )  |
| <b>MZ</b>                     | Minister Zdrowia  |
| <b>MZ</b>                     | Ministerstwo Zdrowia  |
| <b>NFZ</b>                    | Narodowy Fundusz Zdrowia  |
| <b>NHS</b>                    | ang. National Health Service  |
| <b>ORR</b>                    | Obiektywna odpowiedź na leczenie (ang. <i>Objective response rate</i> )   |
| <b>OS</b>                     | Przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i> )   |
| <b>OUN</b>                    | Ośrodkowy układ nerwowy   |
| <b>PFS</b>                    | Czas wolny od progresji choroby (ang. <i>progression-free survival</i> )  |
| <b>RCC</b>                    | Rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i> )  |
| <b>SBRT</b>                   | Radioterapia stereotaktyczna (ang. <i>stereotactic body radiotherapy</i> )  |
| <b>SmPC</b>                   | Podsumowanie Charakterystyki Produktu leczniczego   |
| <b>Technologia</b>            | Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 z późn. zm.) |
| <b>Ustawa o refundacji</b>    | Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 poz. 2555 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 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)  |
| <b>VHL</b>                    | Zespół von Hippel-Lindau (ang. <i>von Hippel-Lindau disease</i> )   |

**Spis treści**

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1. Podstawowe informacje o zleceniu .....</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>  | <b>6</b>  |
| <b>3. Problem zdrowotny .....</b>  | <b>7</b>  |
| 3.1. Zespół von Hippel-Lindau (VHL) .....  | 7         |
| 3.2. Zespół VHL w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów .....                         | 8         |
| 3.2.1. Rak nerkowokomórkowy .....  | 9         |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....   | 16        |
| <b>4. Interwencja oceniana .....</b>   | <b>18</b> |
| 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą .....                                    | 18        |
| <b>5. Opinie ekspertów klinicznych .....</b>   | <b>19</b> |
| <b>6. Rekomendacje .....</b>   | <b>21</b> |
| 6.1. Rekomendacje kliniczne .....  | 21        |
| 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....  | 22        |
| 6.3. Alternatywne technologie medyczne .....   | 22        |
| <b>7. Wskazanie dowodów naukowych .....</b>  | <b>24</b> |
| 7.1. Opis włączonych badań .....   | 24        |
| 7.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu .....   | 24        |
| 7.2. Wyniki .....  | 25        |
| 7.2.1. Analiza skuteczności .....  | 25        |
| 7.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....   | 27        |
| 7.2.3. Ograniczenia analizy klinicznej .....   | 29        |
| <b>8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 30</b>                    | <b>30</b> |
| 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....  | 30        |
| 8.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców ..... | 30        |
| 8.2.1. Koszt ocenianej technologii .....   | 30        |
| 8.2.2. Liczebność populacji docelowej .....  | 31        |
| 8.2.3. Dane o skuteczności klinicznej oraz założenia modelu .....  | 32        |
| 8.2.4. Wyniki analizy .....  | 32        |
| 8.3. Ograniczenia analizy wpływu na budżet .....   | 33        |
| <b>9. Kluczowe informacje i wnioski .....</b>  | <b>34</b> |
| <b>10. Źródła .....</b>  | <b>37</b> |
| <b>11. Załączniki .....</b>  | <b>38</b> |
| 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji .....  | 38        |
| 11.2. Diagram selekcji badań PRISMA .....  | 39        |

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

---

|                                    |                         |
|------------------------------------|-------------------------|
| Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT | 2023-01-31              |
| i znak pisma zlecającego           | PLD.45340.120.2023.1.KB |

---

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Produkt leczniczy **Welireg, Belzutifan, tabletki 40 mg**, we wskazaniach:

- zespół von Hippel-Lindau (VHL),
- zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów

sprowadzany z zagranicy w oparciu o art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2021 r., poz. 974, z późn. zm.).

---

*Typ zlecenia:* na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2555 z późn. zm.)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

---

*Analizowana technologia medyczna:*

- Welireg, belzutifan, tabletki 40 mg

---

*Do finansowania we wskazaniach:*

- zespół von Hippel-Lindau (VHL),
  - zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów
-

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

Pismem z dnia 31.03.2023 r., znak: PLD.45340.120.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT 31.01.2023 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego **Welireg (belzutifan), tabletki 40 mg**, we wskazaniach: **zespół von Hippel-Lindau (VHL), zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów**

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe.

Zgodnie z informacją załączoną do zlecenia dotyczącą refundacji ww. produktu leczniczego, liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach oraz liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków wynosi zero.

Z informacji uzupełniających przekazanych przez MZ w dniu 28.04.2023 r. wynika, że dotychczas wpłynęły 2 zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Welireg – oba dotyczyły 1 pacjenta. Ponadto wpłynął 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego (nierozstrzygnięty). Wniosek ten dotyczy dorosłego pacjenta.

Produkt leczniczy Welireg (belzutifan) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### 3. Problem zdrowotny

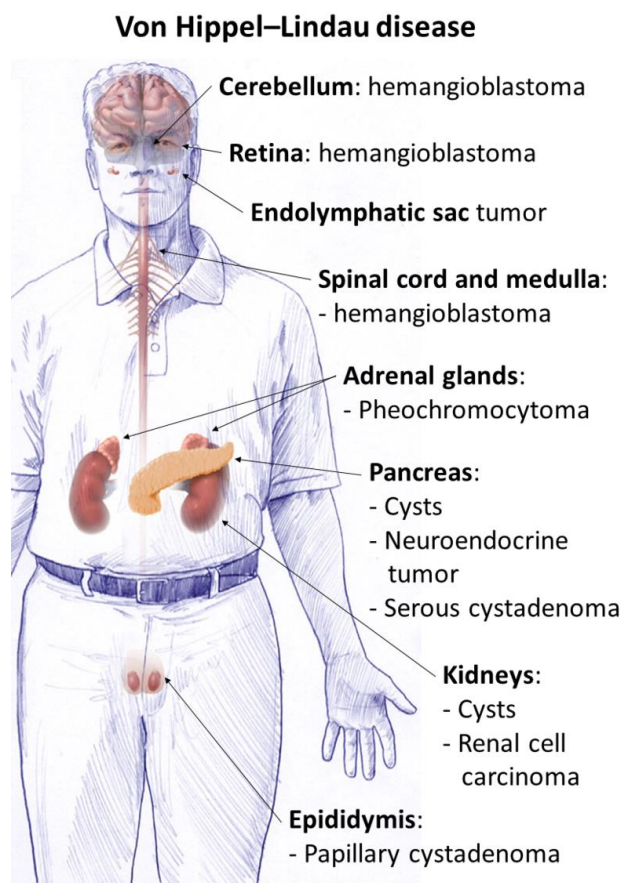
#### 3.1. Zespół von Hippel-Lindau (VHL)

##### Definicja

Choroba von Hippel-Lindau (VHL) to zespół rodzinnej predyspozycji do nowotworów związany z różnego rodzaju złośliwymi i łagodnymi guzami, najczęściej siatkówki, mózdzku oraz naczyniakiem zarodkowym rdzenia kręgowego, a także rakiem nerkowokomórkowym (RCC) i guzem chromochłonnym.

[Źródło: Orphanet]

Narządy oraz rodzaje zmian nowotworowych przedstawiono na grafice poniżej.



Rysunek 1. Narządy oraz typy zmian nowotworowych związane z zespołem von Hippel-Lindau (autor: Mikael Häggström, MD. Public Domain (CC BY 4.00), źródło: [https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1a/Cysts\\_and\\_tumors\\_in\\_Von\\_Hippel%E2%80%93Lindau\\_disease.png](https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/1/1a/Cysts_and_tumors_in_Von_Hippel%E2%80%93Lindau_disease.png) [dostęp: 05.04.2023 r.]

##### Epidemiologia i obciążenie chorobą

Częstość występowania szacowana jest na 1/53 000 urodzeń, a roczna częstość występowania wynosi 1/36 000 urodzeń. Choroba w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn. Średni wiek rozpoznania to 26 lat (zakres: od dzieciństwa do 7 dekad życia) [Orphanet]. Szacuje się, że u ok. 10% pacjentów mutacja występuje *de novo*, tj. w rodzinie choroba nie była wcześniej zdiagnozowana. [cancer.net].

Zgodnie z wynikami badania epidemiologicznego przeprowadzonego w latach 2012-2017 (Maher 2022) stwierdzono obciążenie chorobą wynoszące 1,29 os./ 100 tys., natomiast w przypadku uwzględnienia osób potencjalnie narażonych (tj. obecność choroby u jednego z rodziców) wskaźnik wyniósł 1,46 os./ 100 tys.

[Źródło: Orphanet, cancer.net, Maher 2022]

##### Etiologia

VHL spowodowana jest wysoce penetrującą mutacją genu VHL (3p25.3), klasycznego genu supresorowego. Większość przypadków rozpoznawanych jest przez mutacje germinalne.

[Źródło: Orphanet]

## Diagnostyka i różnicowanie

Rozpoznanie można postawić na podstawie obecności pojedynczego, typowego guza (np. naczyńniaka zarodkowego siatkówki lub centralnego układu nerwowego lub raka jasnokomórkowego nerki) oraz wystąpienia przypadku VHL w rodzinie. Jeżeli nie ma historii rodzinnej VHL (około 20% przypadków powstaje *de novo*), mnogie guzy (np. dwa naczyńniaki zarodkowe lub naczyńniak zarodkowy i rak jasnokomórkowy nerki) wymagają dalszego diagnozowania. Wyniki badań krwi, pomiaru wydalania amin katecholowych z moczem, badania moczu oraz cytologii moczu mogą wskazywać na policytemię, guz chromochłonny, zaburzenia funkcji nerek oraz raka jasnokomórkowego nerki. W badaniach obrazowych można wykryć guzy centralnego układu nerwowego, guz chromochłonny, guza worka endolimfatycznego, guzy nerek oraz torbiele nerek i trzustki.

### Rozpoznanie różnicowe

W rozpoznaniu różnicowym należy uwzględnić zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, nerwiakowłókniakowatość, torbielowatość nerek, twardzinę układową, zespół Birta, Hogga i Dube'a oraz dziedziczny zespół guza chromochłonnego i przyzwojaków związane z mutacjami podjednostki dehydrogenazy bursztynianu (SDHB, SDHC i SDHD).

Model dziedziczenia jest autosomalny dominujący. Wskazane jest uzyskanie porady genetycznej.

[Źródło: Orphanet]

### Objawy kliniczne

Najczęściej występującym objawem są naczyńniaki zarodkowe siatkówki (wieloogniskowe i obustronne w 50% przypadków). Z reguły są bezobjawowe, ale mogą spowodować odklejenie się siatkówki, obrzęk płamki, jaskrę i utratę wzroku. Naczyńniaki zarodkowe centralnego układu nerwowego (CUN/OUN) są głównym objawem u 40%, a występują ogółem u 60-80% pacjentów. Najczęściej są zlokalizowane w mózdku, ale także w pniu mózgu i rdzeniu nerwowym. Są łagodne, ale wywołują objawy poprzez ucisk na tkankę nerwową. W mózdku są najczęściej związane z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, bólami głowy, wymiotami lub ataksją kończyn i tułowia. Często występują wieloogniskowe cysty nerek, a ryzyko rozwoju guza nerkowokomórkowego jest bardzo wysokie (70%). U niektórych pacjentów guzy chromochłonne mogą być bezobjawowe, ale mogą także powodować nadciśnienie. Mogą występować torbiele i torbielakogruczolak najądrzy (u 60% pacjentów płci męskiej), a także torbiele trzustki (u większości pacjentów), natomiast niesekrecyjne guzy wysp trzustkowych występują u mniejszości pacjentów (około 10%). Występowały także guzy worka endolimfatycznego (ELST) (do 10%), które mogą powodować utratę słuchu. Rzadkie są przyzwojaki głowy i szyi (0,5%). Średnia wieku rozpoznania guzów w VHL jest niższa niż w przypadkach sporadycznych. Odnotowano znaczną zmienność wewnątrzrodzinną.

[Źródło: Orphanet]

### Leczenie

Leczenie wymaga skoordynowanego, wielodyscyplinarnego podejścia. Podstawą leczenia guzów jest ich chirurgiczne wycięcie. Regularne badania kontrolne powinny być przeprowadzane przez całe życie (okulistyczne, badanie MRI mózgu i brzucha, badania laboratoryjne). Krewni objęci ryzykiem powinni w dzieciństwie zostać włączeni do programu przesiewowego do momentu wykluczenia VHL w molekularnych badaniach genetycznych.

[Źródło: Orphanet]

### Rokowanie

Rokowanie zależne jest od obecności mnogich guzów. Główną przyczyną śmierci jest rak jasnokomórkowy nerki oraz naczyńniaki zarodkowe centralnego układu nerwowego. Średnia przewidywana długość życia to 50 lat, jednakże przy regularnych badaniach kontrolnych oraz wczesnym wykryciu i leczeniu guzów zachorowalność i śmiertelność jest obniżona.

[Źródło: Orphanet]

## 3.2. Zespół VHL w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów

Ze względu na nieprecyzyjne wskazanie zakresu analizy przeprowadzono wyszukiwanie chorób nowotworowych powiązanych z zespołem VHL, w których oceniany lek mógłby mieć zastosowanie.

W badaniu Jonasch 2021 oceniano skuteczność belzutifanu u pacjentów z nowotworem nerkowokomórkowym (RCC, ang. *renal cell carcinoma*), którzy mieli również zmiany nowotworowe w innych narządach, w tym w trzustce, ośrodkowym układzie nerwowym (OUN, wskazano na naczyńniak krwionośny zarodkowy) oraz gałce ocznej (naczyńniak krwionośny zarodkowy siatkówki, ang. *retina hemangioblastoma*).



W poniższej tabeli przedstawiono typ oraz częstość występowania zmian zgodnie z publikacją Leung 2008.

**Tabela 1. Częstość występowania zmian nowotworowych u chorych z zespołem von Hippel-Lindau (Leung 2008)**

| Rozpoznanie  | Częstość występowania |
|--|-----------------------|
| Torbiele na trzustce                               | 50-91%                |
| Naczyniak krwionośny zarodkowy mózdzku             | 44-72%                |
| Torbiele na nerkach                                | 59-63%                |
| Naczyniak krwionośny zarodkowy siatkówki           | 45-59%                |
| <b>Rak nerki</b>                                   | <b>24-45%</b>         |
| Naczyniak krwionośny zarodkowy rdzenia kręgowego   | 13-59%                |
| Torbielakoguczolak surowiczy brodawkowaty najądrza | 10-60% u mężczyzn     |
| Guz chromochłonny                                  | 0-60%                 |
| Guz neuroendokryny trzustki                        | 5-17%                 |
| Torbielakoguczolak surowiczy trzustki              | 12%                   |
| Naczyniak zarodkowy rdzeniasty                     | 5%                    |

Tylko jedno rozpoznanie (rak nerki) stanowi nowotwór zaliczany do złośliwych, pozostałe zmiany nowotworowe mogą być lub przekształcić się w chorobę złośliwą (np. guz neuroendokryny trzustki, którego złośliwość zależy od mutacji genetycznej oraz rodzaju guza), dla którego odnaleziono doniesienia związane z radioterapią. Stąd przedstawiono wyłącznie informacje dot. raka nerki.

### 3.2.1. Rak nerkowokomórkowy

#### Definicja

ICD-10: C64 – Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerki, czyli 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. Dawniej nazywany guzem Grawitza lub nadnerczakiem, jest najczęstszym nowotworem złośliwym nerek, stanowiąc 90% zmian złośliwych dotyczących tego narządu. Histologicznie około 80% guzów to rak jasnokomórkowy.

[Źródło: Szczekliak 2018]

#### Epidemiologia

Rak nerki stanowi 5% nowotworów złośliwych u mężczyzn i 3% u kobiet, przy czym do tej statystyki zalicza się nowotwory wywodzące się z kory nerki i część nowotworów pochodzących z nabłonka dróg moczowych.. Największą częstość zachorowań na RCC odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Ogółem w ciągu 2 ostatnich dekad zaobserwowano rocznie 2-procentowy wzrost częstości występowania RCC zarówno na świecie, jak i w Europie. Wśród chorych dominują mężczyźni (1,5:1), a szczyt zachorowań odnotowuje się między 60. a 70. rokiem życia. W ostatnich latach — według Krajowego Rejestru Nowotworów — w Polsce stwierdza się około 5000 zachorowań na RCC rocznie (mężczyźni — około 3 000, kobiety — około 2 000 przypadków), a z powodu raka nerki umiera każdego roku około 2 500 chorych (odpowiednio: 1 500 i 1 000 osób).

[Źródło: Wysocki 2021]

#### Etiologia i patomorfologia

Rak nerki występuje najczęściej sporadycznie, a uwarunkowania rodzinne związane są jedynie z 2–3% przypadków zachorowań. Nie określono dokładnej etiologii sporadycznego RCC, jednak z częstszym występowaniem RCC wiążą się nikotynizm, otyłość i nadciśnienie tętnicze. Z kolei spożywanie kawy zawierającej kofeinę zmniejsza ryzyko zachorowania na ten nowotwór, a picie kawy bezkofeinowej zwiększa ryzyko zachorowania na raka jasnokomórkowego. Rak nerkowokomórkowy występuje również częściej u chorych z przewlekłą chorobą nerek, u chorych dializowanych, poddanych transplantacji nerki czy chorych z zespołem stwardnienia guzowatego. Czynnikami genetycznymi wiążącymi się ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na RCC są przede wszystkim mutacje inaktywujące w obrębie genu VHL, warunkujące rozwój jasnokomórkowego raka nerki.

Dziedziczna autosomalnie dominująca choroba von Hippel-Lindau, w której występują germinalne mutacje VHL, wiąże się z występowaniem raka nerki, naczyniaków zarodkowych ośrodkowego układu nerwowego (OUN),

nowotworów rdzenia nadnerczy oraz naczynek siatkówki. Z kolei mutacje genu BHD mają związek z występowaniem raka chromofobowego i gruczolaka kwasochłonnego (onkocytoza), a MET oraz FH — raków brodawkowatych, odpowiednio typu 1 i 2.

Poszczególne podtypy RCC wywodzą się z różnych części nefronu: z kanalika proksymalnego — rak brodawkowaty i rak jasnokomórkowy, z kanalika dystalnego — onkocytoza i guz chromofobowy, z kanalików zbiorczych Belliniego — rak kanalików zbiorczych, z rdzenia nerki — rak rdzeniasty. Rak jasnokomórkowy (ccRCC, *clear cell RCC*) stanowi 80% nowotworów złośliwych nerki u dorosłych, a pozostałe 20% obejmuje szereg podtypów histologicznych charakteryzujących się odmiennymi cechami molekularnymi, histologicznymi i cytogenetycznymi. Spośród raków niejasnokomórkowych 80% stanowią raki brodawkowate i chromofobowe.

Rak jasnokomórkowy nerki (ccRCC) — charakteryzuje się obecnością komórek z obfitą, jasną cytoplazmą, będącą efektem odkładania tłuszczów i glikogenu. Cechą charakterystyczną ccRCC jest inaktywacja **genu VHL**, wykrywana w 90% guzów.

Rak brodawkowaty nerki — stanowi drugi pod względem częstości podtyp histologiczny RCC, występuje w 10% przypadków obustronnie. Mikroskopowo widoczne są brodawkowate lub cewkowo-brodawkowate struktury, ogniska wapnienia i martwicy. Guzy typu 2 są bardziej złośliwe (stopień 2/3 wg Fuhrman) i występują w wyższym stopniu zaawansowania.

Rak chromofobowy nerki — często posiada podwójne jądra komórkowe, otoczone charakterystycznym halo. Nowotwór ten daje przerzuty relatywnie rzadko, nawet w przypadku, gdy zostaje wykryty w znacznym stopniu zaawansowania miejscowego (z wyjątkiem sytuacji, gdy dochodzi do transformacji mięsakowatej).

Rak kanalików zbiorczych nerki — ma strukturę cewkowo-brodawkowatą, zwłókniałą zrzęb i zawiera śluzowatą treść. Nowotwór ten charakteryzuje się dużą złośliwością i często synchronicznymi przerzutami w momencie rozpoznania. Raki z kanalików zbiorczych cechują się bogatymi naciekami limfocytarnymi, obserwowanymi w 22% przypadków.

Rak rdzeniasty nerki — jest rzadkim nowotworem występującym najczęściej u młodych czarnoskórych mężczyzn chorujących na hemoglobinopatie, przy czym z nieznanymi powodami występuje częściej w prawej nerce. Nowotwór ten wiąże się z bardzo złym rokowaniem. Rak składa się z nisko zróżnicowanych, kwasochłonnych komórek. Dotychczas opisano mniej niż 200 przypadków raka rdzeniastego nerki.

Rak nerkowokomórkowy związany z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT (microphthalmia transcription factor family translocational RCC) — charakteryzuje się obecnością translokacji genów kodujących czynniki transkrypcyjne TFE3 i TFEB, zlokalizowanych na chromosomach Xp11 i 6p11. Guzy występują u młodych osób, częściej u kobiet. Guzy z translokacją mają bardzo agresywny przebieg i wiążą się z wczesnym zajęciem węzłów chłonnych. Makroskopowo guzy wykazują podobieństwo do raka jasnokomórkowego, a komórki mają bardzo obfitą, jasną, ziarnistą cytoplazmę i tworzą układy brodawkowate lub gniazda. Nowotwory te charakteryzują się jednak znacznie mniejszą wrażliwością na leczenie w porównaniu z ccRCC.

Gruczolak kwasochłonny (onkocytoza) — jest to łagodny guz, stanowiący 25% małych (< 3 cm) guzów nerki. W diagnostyce obrazowej jest trudny do odróżnienia od raka nerkowokomórkowego, a w ocenie mikroskopowej materiału z biopsji — od raka chromofobowego. Do niedawna uważano, że ze względu na możliwość współistnienia RCC rozpoznanie onkocytozy w badaniu biopsyjnym nie jest wystarczające do wykluczenia złośliwego charakteru zmiany. Ostatnie badania pokazały, że większość guzów złożonych (hybrydowych) wiąże się z wrodzonymi zespołami genetycznymi. Tylko niespełna 5% sporadycznych, jednoogniskowych guzów typu onkocytoza ma złożone utkanie.

[Źródło: Wysocki 2021]

### Obraz kliniczny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) występuje 2 razy częściej u mężczyzn; średni wiek w chwili rozpoznania ~60 lat. Najczęstsze objawy: krwiomocz (zwykle okresowy, bez bólu, czasami cylindryczne skrzepy będące odlewami światła moczowodu), ból w okolicy lędźwiowej, utrata masy ciała, osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami. W stadiach zaawansowanych guz w jamie brzusznej, powiększenie (wskutek przerzutów) węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych, obrzęki kończyn dolnych i żyłki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej; wskutek ucisku lub naciekania naczyń żylnych), wyniszczenie. Klasyczna triada objawów (krwiomocz, guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej) obecnie występuje rzadko (<5% chorych). U ~30% chorych obserwuje się zespoły paranowotworowe.

[Źródło: Książek 2022]

## Leczenie

### Zlokalizowany RCC

#### Aktywny nadzór

Chorzy w podeszłym wieku lub z chorobami współistniejącymi i niewielką zmianą nowotworową w obrębie nerki cechują się relatywnie niskim ryzykiem zgonu z powodu RCC w porównaniu z ryzykiem zgonu z innych przyczyn. W związku z tym w przypadku takich chorych wskazane jest zastosowanie aktywnego nadzoru (AN), polegającego na monitorowaniu choroby przy wykorzystaniu dostępnych badań obrazowych (USG, TK lub MR) i ewentualnym wdrażaniu leczenia onkologicznego w przypadku wyraźnej progresji procesu nowotworowego.

#### Metody ablacyjne

Jedną z metod leczenia małych guzów nerek (SRM, *small renal masses*) stanowi ablacja termiczna pod postacią krioablacji (CA, *cryoablation*) lub ablacji prądem o częstotliwości radiowej (RFA, *radiofrequency ablation*). Dane naukowe dotyczące skuteczności metod ablacji termicznej w leczeniu małych guzów nerek pochodzą głównie z badań retrospektywnych i przeglądów systematycznych.

#### Nefrektomia

Istnieje niewiele danych naukowych dotyczących bezpośredniego porównania nefrektomii częściowej (NSS) i całkowitej (RN, *radical nephrectomy*) w odniesieniu do wyników onkologicznych, a te dostępne pochodzą głównie z badań retrospektywnych. W jednym badaniu z randomizacją oraz w kilku seriach retrospektywnych stwierdzono porównywalne wyniki w odniesieniu do CSS (przeżyci swoiste dla raka, ang. *cancer specific survival*) po NSS i RN u chorych z guzami nerek niewielkich wymiarach (pT1). Z uwagi na sprzeczne wyniki sugerowany w niektórych badaniach korzystny w porównaniu z RN wpływ NSS na przeżycie całkowite (OS, *overall survival*) pozostaje niepotwierdzony.

Brak jest badań randomizowanych porównujących wyniki onkologiczne laparoskopowej i otwartej RN. Badanie kohortowe oraz badania retrospektywne wykazały, że nefrektomia laparoskopowa w odniesieniu do otwartej wiąże się z podobnymi wynikami onkologicznymi. W jednym badaniu z randomizacją i kilku badaniach bez losowego doboru chorych wykazano, że nefrektomia laparoskopowa wiązała się z krótszą hospitalizacją, mniejszym zapotrzebowaniem na leki przeciwbólowe, mniejszą utratą krwi (jednak bez różnicy w przetoczeniach krwi) w porównaniu z nefrektomią otwartą. Nie stwierdzono jednak różnic w powikłaniach odległych ani w pooperacyjnej jakości życia, a czas trwania zabiegu był krótszy w przypadku nefrektomii otwartej.

W ośrodkach dysponujących dużym doświadczeniem w laparoskopii nie stwierdzono różnic pomiędzy nefrektomią sposobem otwartym a laparoskopowym w odniesieniu do przeżycia wolnego od nawrotu (RFS, *recurrence-free survival*) i OS. Utrata krwi była mniejsza w przypadku zabiegu laparoskopowego, ale nie stwierdzano różnic w stosunku do śmiertelności poza- biegowej, zakrzepicy czy zatorowości płucnej. Czas trwania zabiegu oraz czas ciepłego niedokrwienia są dłuższe w przypadku laparoskopii. Dostęp poza- i przetrzewnowy w laparoskopii wiąże się z podobnymi wynikami okołoperacyjnymi. Prosta enukleacja związana jest z podobnym przeżyciem wolnym od progresji (PFS, *progression-free survival*) i CSS w porównaniu ze standardową NSS i RN.

Wpływ dodatknych marginesów na wyniki onkologiczne nie został jednoznacznie określony, jednak na podstawie danych literaturowych można sądzić, że ich obecność nie jest związana z wyższym ryzykiem nawrotu. Wynika to najprawdopodobniej z termicznego zniszczenia tkanek, w tym komórek nowotworowych, zlokalizowanych w bezpośredniej bliskości linii cięcia chirurgicznego. W związku z tym w przypadku dodatknych marginesów zaleca się jedynie bardziej intensywną obserwację.

Wskazania do limfadenektomii u chorych bez klinicznie podejrzanych węzłów chłonnych poddawanych NSS i RN są przedmiotem dyskusji. Ocena kliniczna opiera się na badaniach obrazowych oraz palpacyjnej ocenie śródoperacyjnej. Wartość limfadenektomii u chorych z klinicznie niepodejrzanymi węzłami chłonnymi (cN0) oceniono przede wszystkim w pojedynczym badaniu z randomizacją (EORTC 30881), w którym wykazano, że przerzuty do węzłów chłonnych występują rzadko (4%) i korzyść z rozszerzonej limfadenektomii ogranicza się jedynie do określenia stopnia patologicznego zaawansowania choroby. W dużym badaniu retrospektywnym nie stwierdzono, aby limfadenektomia u chorych na raka nerki wysokiego ryzyka wiązała się ze zmniejszeniem ryzyka przerzutów odległych, śmiertelności swoistej dla raka lub całkowitej. Badania retrospektywne wskazują, że rozszerzona limfadenektomia powinna obejmować węzły chłonne otaczające duże naczynia oraz obszar pomiędzy aortą a żyłą główną dolną. Powinno się pobrać co najmniej 15 węzłów chłonnych.

W prospektywnym badaniu klinicznym bez randomizacji stwierdzono, że czynnikiem predykcyjnym zajęcia nadnercza był rozmiar guza, ale nie jego lokalizacja w górnym biegunie nerki. Nie zaobserwowano, aby adrenalectomia miała wpływ na rokowanie w odniesieniu do OS.

Przed rutynową nefrektomią embolizacja guza nie przynosi korzyści. U chorych niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego lub z chorobą nieresekcyjną embolizacja może pomóc kontrolować objawy (np. krwimocz lub dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej)

#### RCC z czopem nowotworowym

Czop nowotworowy (CzN) RCC wrastający do światła układu żylnego jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym, natomiast sam zasięg czopa nowotworowego w obrębie żyły nerkowej, głównej dolnej i/lub jam serca nie jest proporcjonalny do ryzyka obecności przerzutów. U chorych na RCC z CzN bez przerzutów leczenie operacyjne jest postępowaniem z wyboru, niezależnie od zasięgu (poziomu) czopa nowotworowego. Wybór techniki operacyjnej zależy od poziomu czopa nowotworowego. U chorych na RCC z CzN operacje znikomo inwazyjne charakteryzują się krótszym czasem rekonwalescencji w porównaniu z operacjami otwartymi (w tym i/lub sternotomią z koniecznością zastosowania krążenia pozaustrojowego). Nie zaobserwowano istotnych różnic w wynikach onkologicznych uzyskiwanych po zabiegach z zastosowaniem obwodowego krążenia sercowo-płucnego w głębokiej hipotermii i zabiegach w warunkach normotermii z zaciśnięciem żyły głównej dolnej bez wsparcia krążenia pozaustrojowego. Przedoperacyjna embolizacja tętnic nerkowych nie ma uzasadnienia, bowiem u chorych poddawanych takiemu zabiegowi odnotowano bowiem dłuższy czas trwania operacji, większą utratę krwi, dłuższy czas hospitalizacji i wyższą śmiertelność okołoperacyjną.

Zasadność leczenia systemowego o założeniu uzupełniającym po doszczętnym leczeniu chirurgicznym u chorych na RCC była oceniana w licznych badaniach III fazy. U chorych na jasnokomórkowego RCC należących do grupy wysokiego ryzyka nawrotu po usunięciu guza nerki (NSS/nefrektomia) należy stosować 12-miesięczne leczenie uzupełniające pembrolizumabem. U chorych na przerzutowego, jasnokomórkowego RCC po metastazektomii wszystkich ognisk oligoprzerzutowych należy zastosować 12-miesięczne leczenie uzupełniające pembrolizumabem

#### Uogólniony/ nieoperacyjny RCC

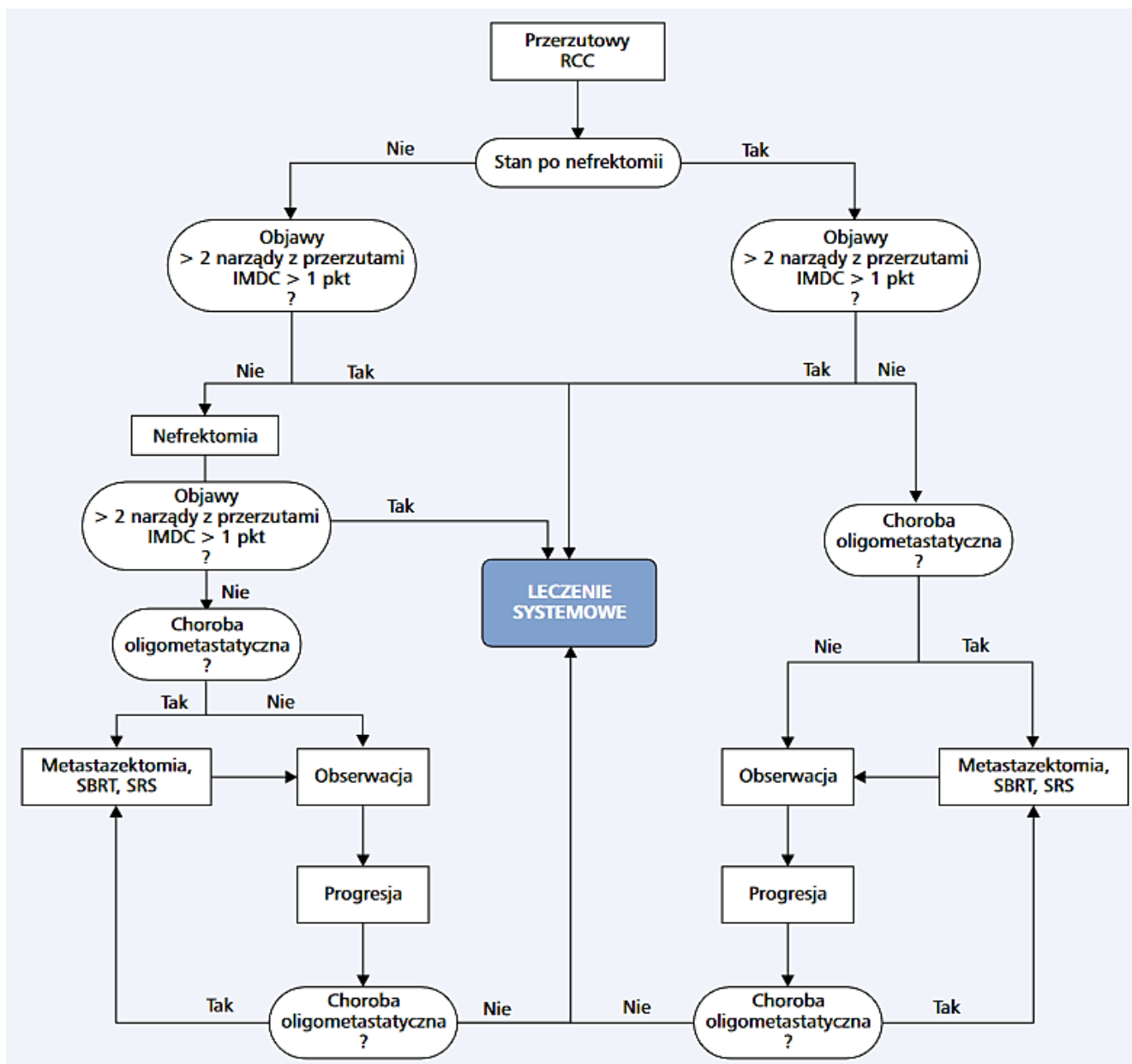
W momencie podejmowania decyzji odnośnie do optymalnej strategii postępowania z chorymi na zaawansowanego RCC należy wziąć pod uwagę szereg czynników związanych zarówno ze stanem ogólnym pacjenta, jak i z cechami choroby. W pierwszej kolejności należy ocenić możliwość i zasadność przeprowadzenia leczenia miejscowego (resekcja ogniska pierwotnego, resekcja/ radiochirurgia ognisk przerzutowych), a dopiero w kolejnym etapie rozważyć strategię leczenia systemowego. Decyzja dotycząca wdrożenia leczenia systemowego musi uwzględniać zaawansowanie i dynamikę choroby, objawy towarzyszące oraz ewentualną obecność bezpośredniego zagrożenia dla życia chorego, związanego przykładowo z tzw. kryzą narządową. W przypadku wysokiej dynamiki choroby, masywnego zaawansowania czy objawów kryzy narządowej leczenie systemowe musi zostać wdrożone możliwie najszybciej (nawet u chorych bez wcześniejszej nefrektomii). W przypadku pacjentów z chorobą oligometastatyczną lub licznymi, ale bezobjawowymi i potencjalnie wolno rosnącymi przerzutami, szczególnie jeżeli dotyczą pojedynczej lokalizacji, w pierwszej kolejności należy rozważyć odroczenie leczenia systemowego i pozostawienie chorego w aktywnym nadzorze (AN) lub skierowanie go na leczenie miejscowe (nefrektomia, metastazektomia, radioterapia stereotaktyczna ognisk przerzutowych)

W szczególnych sytuacjach chorych na nieoperacyjnego/zaawansowanego jasnokomórkowego RCC jest możliwe odroczenie leczenia systemowego nawet o kilkanaście miesięcy bez niekorzystnego wpływu na rokowanie chorych.

Znaczenie cytoredukcyjnej nefrektomii (CN) u chorych na uogólnionego RCC jest obecnie przedmiotem wielu dyskusji.

Leczenie chirurgiczne lub radiochirurgia/radioterapia stereotaktyczna ognisk przerzutowych jest postępowaniem coraz częściej stosowanym w leczeniu onkologicznym chorych z oligometastatyczną chorobą nowotworową. Podstawowe założenie takiego postępowania to redukcja łącznej masy choroby, co powinno się przełożyć na poprawę rokowania chorych. Dodatkowo, w wielu przypadkach leczenie miejscowe może opóźnić moment wdrożenia lub zmiany strategii leczenia systemowego. Pierwsze wzmianki o metastazektomii (MX) w przebiegu RCC pojawiły się ponad 80 lat temu. Chociaż do tej pory nie przeprowadzono badań klinicznych z randomizacją, na podstawie licznych badań obserwacyjnych przyjmuje się, że takie postępowanie może poprawić rokowanie chorych. W przeglądzie systematycznym 56 badań wykazano, że mediana OS w grupie chorych poddawanych MX wahała się w zakresie 36–142 miesięcy w porównaniu z chorymi niepoddawanych MX, u których wynosiła 8–27 miesięcy. Przeprowadzenie MX wiązało się ze znamiennej (ponad 2-krotną) redukcją ryzyka zgonu (HR = 2,37; 95% CI 2,03–2,87)

Strategię postępowania u chorych na zaawansowanego raka nerki przedstawiono na rysunku poniżej.



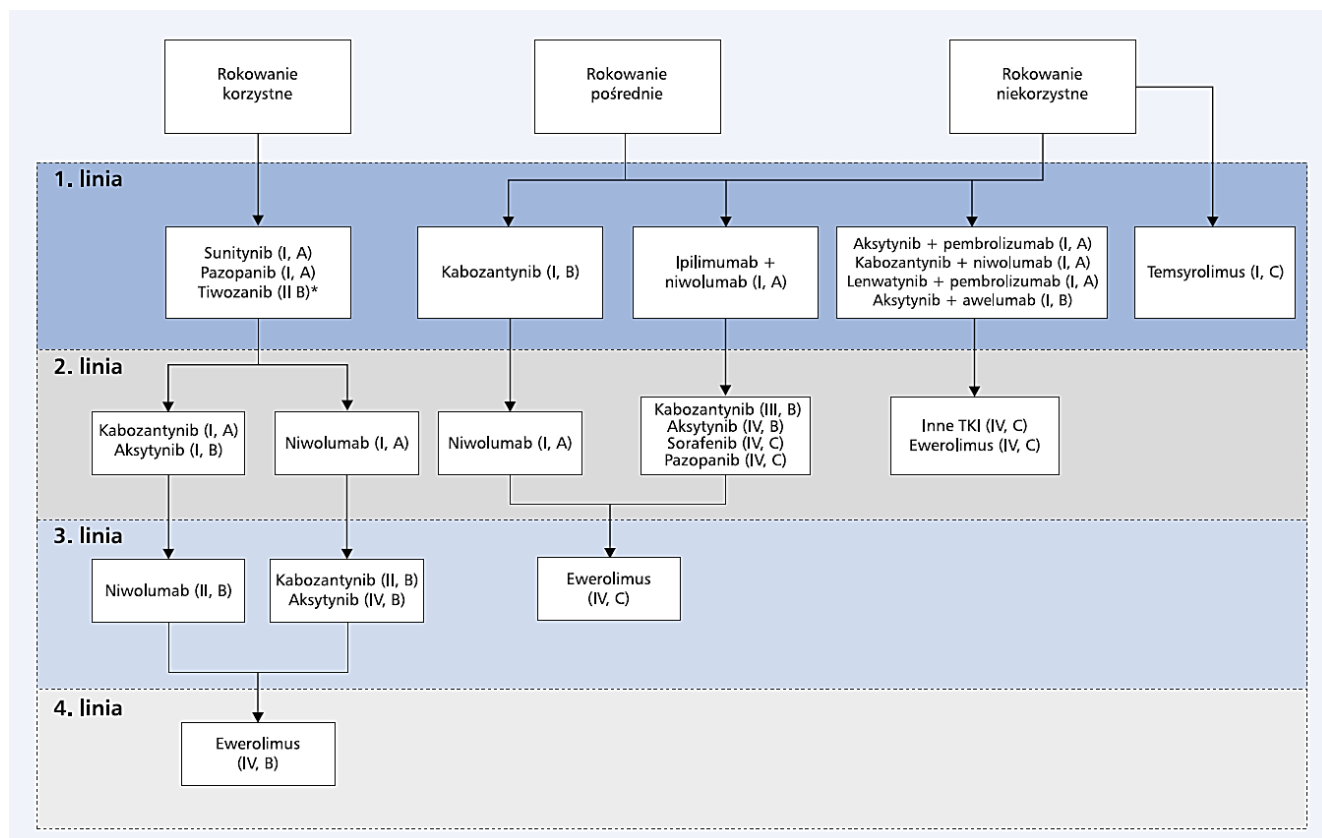
Rysunek 2. Strategia postępowania u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (Wysocki 2021)

RCC – rak nerkowokomórkowy, SBRT – radioterapia stereotaktyczna, SRS – radiochirurgia stereotaktyczna

**Leczenie systemowe**

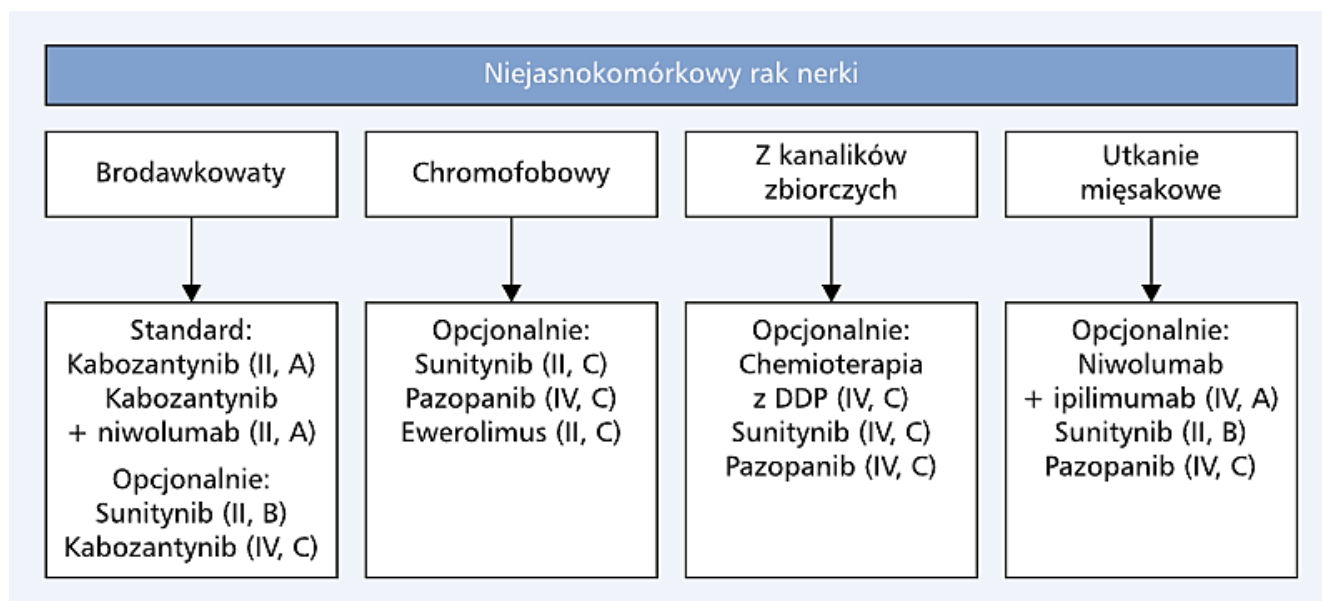
W przypadku chorych na przerzutowego RCC istnieje wiele metod leczenia systemowego o potwierdzonej skuteczności. Ocenę badań utrudnia niejedolite stosowanie kryteriów prognostycznych (wcześniej — kryteria MSKCC, później — kryteria IMDC) — obie skale wyróżniają trzy grupy rokownicze, ale nieco odmienne kryteria powodują różnice w zakresie charakterystyki chorych w poszczególnych badaniach. Ponadto, różnie przedstawiały się kryteria doboru pod względem typu histologicznego. Jedynie w badaniu nad efektywnością temsyrolimusu dopuszczano udział chorych z nowotworami innymi niż rak jasnokomórkowy; pozostałe badania wskazywały na konieczność stwierdzenia utkania jasnokomórkowego, jednak już objętość tego utkania na tle całości guza była zróżnicowana w poszczególnych badaniach. Dodatkowo, w części badań wymagane było usunięcie guza pierwotnego, a w innych wystarczyło jedynie potwierdzenie rozpoznania histologicznego. Wobec dyskusji nad rolą nefrektomii w uogólnionym RCC wymienione różnice zdecydowanie utrudniają porównanie wyników poszczególnych badań. Ponadto, dopuszczenie w badaniach zmiany leczenia chorych z grupy komparatora po progresji i stosowania leku eksperymentalnego (procedura crossover) znacznie komplikuje wnioskowanie dotyczące wpływu nowego leczenia na OS.

Poniżej przedstawiono schematy terapii dla raka jasnokomórkowego (rys. 3) oraz raków niejasnokomórkowych (rys. 4).



Rysunek 3. Leczenie systemowe raka jasnokomórkowego w stadium zaawansowanym (Wysocki 2021)

\* tylko dla chorych w grupie korzystnego rokowania; TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej



Rysunek 4. Postępowanie w przypadku chorych na zaawansowanego raka niejasnokomórkowego (Wysocki 2021)

Radioterapia

Raka nerkowokomórkowego uznaje się za nowotwór promieniooporny i radioterapia nie jest rutynowo zalecaną metodą leczenia, jednakże zastosowanie nowoczesnych technik radioterapii umożliwia podanie wysokich dawek promieniowania w jednej (radiochirurgia — SRS, *stereotactic radiosurgery*) lub kilku frakcjach (radioterapia stereotaktyczna — SBRT, *stereotactic body radiotherapy*). Pozwala to na przełamanie promieniooporności przy jednoczesnym zmniejszeniu ryzyka uszkodzenia tkanek zdrowych. Taki sposób postępowania oprócz bezpośredniego niszczenia komórek raka poprzez aktywację drogi ceramidowej może również indukować tzw. efekt abskopalny. Uwolnione produkty rozpadu guza nowotworowego stają się widoczne dla układu immunologicznego, powodując jego „odmaskowanie” i skuteczne niszczenie komórek raka. Efekt ten może zostać wzmocniony przez równoczesne zastosowanie terapii celowanych. Doświadczenia z radioterapii stereotaktycznej

przerzutów RCC do mózgu, pokazujące poprawę wyników kontroli miejscowej, stały się podstawą do zastosowania tej metody u chorych na miejscowo zaawansowanego RCC, którzy nie kwalifikują się do nefrektomii. W kilku badaniach prospektywnych wykazano obiecujące odsetki 2-letnich wyleczeń miejscowych, wynoszące ponad 90% przy akceptowalnej toksyczności. Brak dowodów z badań z randomizacją nie pozwala na ustalenie optymalnej dawki promieniowania i sposobu jej frakcjonowania ani też na rekomendowanie takiego postępowania w rutynowej praktyce klinicznej. Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna pierwotnego RCC powinny być stosowane jedynie w ramach badań klinicznych.

Radioterapia przedoperacyjna nie jest obecnie rekomendowana. Podobnie, radioterapia śródoperacyjna, ze względu na ograniczone dane, nie jest aktualnie rekomendowana i powinna być stosowana jedynie w badaniach klinicznych.

Pooperacyjna radioterapia może być brana pod uwagę u chorych z wysokim ryzykiem nawrotu miejscowego, głównie z dodatnimi marginesami operacyjnymi i przerzutami do regionalnych węzłów chłonnych. Powinna być jednak stosowana jedynie w ramach badań klinicznych do czasu potwierdzenia jej wartości w badaniach z randomizacją z wykorzystaniem nowoczesnych technik radioterapii, takich jak radioterapia z intensywną modulacją natężenia wiązki promieniowania (IMRT, *intensity-modulated radiation therapy*).

Radiochirurgia i radioterapia stereotaktyczna są rekomendowanymi metodami leczenia chorych z przerzutami RCC do mózgu. Uzyskanie kontroli zmian przerzutowych w mózgu za pomocą radioterapii jest wskazane przed rozpoczęciem leczenia antyangiogennego

Radioterapia jest również metodą rekomendowaną w kontroli objawów (umożliwia zmniejszenie bólu spowodowanego rozszewem do kości lub naciekaniem splotów nerwowych oraz opanowanie objawów związanych z mnogimi przerzutami w mózgu) u chorych na uogólnionego RCC

[Źródło: Wysocki 2021]

## Rokowanie

Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym w raku nerki jest zaawansowanie choroby. Pięcioletnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53%, 8%, odpowiednio dla stopni I, II, III i IV wg klasyfikacji TNM. Obecnie obowiązujące wytyczne oceny stopnia zaawansowania zawarte są w VIII edycji klasyfikacji TNM z 2017 roku, opracowanej przez *American Joint Committee on Cancer/Union for International Cancer Control* (AJCC/UICC). W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację nowotworów w ww. skali.

Tabela 2. Klasyfikacja TNM zaawansowania raka nerkowokomórkowego wg AJCC/UICC, edycja VII (Wysocki 2021)

| Wyszczególnienie   | Opis   |
|--|--|
| <b>T – guz pierwotny</b>   |  |
| <b>Tx</b>  | Guz pierwotny nie może być oceniony  |
| <b>T0</b>  | Brak cech guza pierwotnego   |
| <b>T1</b>  | Guz o największym wymiarze ≤ 7 cm, ograniczony do nerki  |
| <b>T1a</b>   | Guz o największym wymiarze ≤ 4 cm, ograniczony do nerki  |
| <b>T1b</b>   | Guz o największym wymiarze > 4, ale ≤ 7 cm, ograniczony do nerki   |
| <b>T2</b>  | Guz o największym wymiarze > 7 cm, ograniczony do nerki  |
| <b>T2a</b>   | Guz o największym wymiarze > 7 cm, ale ≤ 10 cm, ograniczony do nerki   |
| <b>T2b</b>   | Guz o największym wymiarze > 10 cm, ograniczony do nerki   |
| <b>T3</b>  | Guz wrasta w duże naczynia żyłne lub szerzy się na tkanki okołonerkowe, ale nie nacieka na nadnercze (po stronie guza) ani poza powięź Geroty                              |
| <b>T3a</b>   | Guz wrasta w żyłę nerkową lub jej gałęzie albo nacieka układ miedniczkowo-kielichowy i/lub tłuszcz zatoki nerkowej (okołomiedniczkowo). Guz nie nacieka poza powięź Geroty |
| <b>T3b</b>   | Guz wrasta w żyłę główną dolną, nie przekraczając poziomu przepony   |
| <b>T3c</b>   | Guz wrasta w żyłę główną dolną, sięgając powyżej poziomu przepony lub nacieka ścianę żyły głównej dolnej   |
| <b>T4</b>  | Guz nacieka poza powięź Geroty (w tym bezpośrednio szerzy się na nadnercze, po stronie guza pierwotnego)   |
| <b>N – regionalne węzły chłonne</b>  |  |
| <b>Węzły chłonne wewnętrzne, brzuszne okołoaortalne i żyły głównej. Strona, po której znajdują się węzły, nie ma wpływu na kategorię N</b> |  |
| <b>Nx</b>  | Regionalne węzły chłonne nie mogą być ocenione   |
| <b>N0</b>  | Nieobecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych   |
| <b>N1</b>  | Obecny przerzut lub przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych   |
| <b>M – przerzuty odległe</b>   |  |
| <b>M0</b>  | Przerzut odległy nieobecny   |

|  |                         |         |    |
|--|-------------------------|---------|----|
| <b>M1</b>                                | Przerzut odległy obecny |         |    |
| <b>Stopnie zaawansowania klinicznego</b> |                         |         |    |
| <b>Stopień I</b>                         | T1                      | N0      | M0 |
| <b>Stopień II</b>                        | T2                      | N0      | M0 |
| <b>Stopień III</b>                       | T3                      | N0      | M0 |
|  | T1, T2, T3              | N1      | M0 |
| <b>Stopień IV</b>                        | T4                      | Każde N | M0 |
|  | Każde T                 | Każde N | M1 |

Znaczenie podtypu histologicznego raka nerki jako samodzielnego czynnika rokowniczego jest dyskusyjne (...), jednak większość analiz wykazała, że chorzy na raka charakteryzują się gorszym rokowaniem w porównaniu z chorymi z podtypem chromofobowym i brodawkowatym. Niektóre rzadsze podtypy, jak rak rdzeniasty, rak z kanalików zbiorczych czy rak nerki z translokacją Xp11.2, uznawane są za najbardziej agresywne. Dodatkowo, obecność komponenty mięsakuwatej jest niezależnym negatywnym czynnikiem rokowniczym, zwiększającym agresywność i ryzyko rozsiewu nowotworu. Niezależny czynnik rokowniczy stanowi również stopień złośliwości, od lat oceniany najczęściej wg skali Fuhrman. Współczynnik 5-letniego czasu przeżycia dla stopni 1, 2 i 3/4 wyniósł, odpowiednio: 89%, 65% i 46%. Także obecność martwicy jest niekorzystnym czynnikiem prognostycznym w przypadku raka jasnokomórkowego i chromofobowego. W raku nerki badano obecność licznych markerów molekularnych, (...) jednak ocena żadnego z nich nie miała wpływu na dokładność modeli prognostycznych

W przypadku RCC w IV stopniu zaawansowania, w którym kwalifikacja chorego do jednej z grup prognostycznych jest podstawą kwalifikacji do leczenia systemowego, aktualnie zalecane jest stosowanie modelu prognostycznego IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium) (tabela poniżej), należy jednak pamiętać, że w ramach większości terapii systemowych dostępnych w Polsce kwalifikacja do leczenia opiera się na starszych kryteriach MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center). Dokładność tych skal została zwalidowana, ale należy pamiętać, że skala MSKCC powstała na bazie danych dotyczących skuteczności stosowania interferonu alfa (IFN- $\alpha$ ), a skala IMDC — na podstawie danych dotyczących stosowania terapii antyangiogennych, stąd ich charakter może nie nadążać za szybko zmieniającym się obrazem leczenia uogólnionego raka nerki.

Tabela 3. Skale rokownicze w raku nerkowokomórkowym (Wysocki 2021)

| <b>Skala MSKCC (na podstawie badań nad interferonem alfa)</b>   |   |   |
|---|---|---|
| <b>Czynniki ryzyka</b>  | <b>Kategoria rokownicza</b>   | <b>Mediana przeżycia całkowitego (miesiące)</b>                               |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt;80%</li> <li>• Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt;1 roku</li> <li>• Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>• Skorygowane stężenie wapnia &gt; GGN</li> <li>• Stężenie dehydrogenazy mleczanowej &gt; GGN</li> </ul>                   | Korzystna: 0 czynników<br>Pośrednia: 1-2 czynniki<br>Niekorzystne: $\geq 3$ czynników | 30<br>14<br>5   |
| <b>Skala IMDC (na podstawie badań nad TKI-VEGFR)</b>  |   |   |
| <b>Czynniki ryzyka</b>  | <b>Kategoria rokownicza</b>   | <b>Mediana przeżycia całkowitego (miesiące) – pierwsza linia; druga linia</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Stan sprawności według Karnofsky'ego &lt;80%</li> <li>• Czas od rozpoznania do rozpoczęcia leczenia &lt;1 roku</li> <li>• Stężenie hemoglobiny poniżej DGN</li> <li>• Skorygowane stężenie wapnia &gt; GGN</li> <li>• Liczba neutrofilii &gt; GGN</li> <li>• Liczba płytek &gt; GGN</li> </ul> | Korzystna: 0 czynników<br>Pośrednia: 1-2 czynniki<br>Niekorzystne: $\geq 3$ czynników | 43,2; 35,3<br>22,5; 16,6<br>7,8; 5,4  |
| DGN – dolna granica normy, GGN – górna granica normy, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej, VEGFR – receptor naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor receptor</i> )   |   |   |

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W ramach przygotowania opracowania pozyskano dane NFZ dotyczące liczebności populacji docelowej, która mogłaby skorzystać z terapii lekiem Welireg. Zwrócono się również do ekspertów klinicznych z prośbą o oszacowanie populacji docelowej.



W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ z wielkością populacji chorych oraz potencjalną grupą pacjentów, którzy mogliby stosować ocenianą technologię

**Tabela 4. Liczba indywidualnych ID pacjentów z rozpoznaniem głównym i/lub współwystępującym (opracowanie Agencji na podstawie danych NFZ)**

| Wyszczególnienie                             | 2014   | 2015   | 2016   | 2017   | 2018   | 2019   | 2020   | 2021   | 2022*  |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| <b>Pacjenci ogółem</b>                       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Fakomatozy (Q85), w tym:                     | 13 775 | 14 388 | 14 903 | 15 321 | 15 676 | 15 895 | 15 661 | 15 982 | 15 032 |
| Nowotwory (C)                                | 614    | 662    | 682    | 716    | 748    | 850    | 829    | 862    | 697    |
| Nowotwory in situ (D)                        | 3 162  | 3 477  | 3 567  | 3 731  | 3 882  | 3 974  | 3 352  | 3 792  | 2 678  |
| Rak nerki                                    | 37     | 42     | 32     | 47     | 45     | 50     | 51     | 40     | 39     |
| Rak trzustki                                 | 9      | 11     | 13     | 10     | 13     | 13     | 12     | 13     | 11     |
| Rak oka lub OUN                              | 242    | 246    | 251    | 243    | 251    | 282    | 288    | 291    | 227    |
| Inne fakomatozy, m.in. VHL (Q85.8), w tym:   | 284    | 288    | 286    | 329    | 322    | 358    | 346    | 434    | 284    |
| Nowotwory (C)                                | 6      | 3      | 7      | 5      | 4      | 12     | 7      | 8      | 6      |
| Nowotwory in situ (D)                        | 20     | 28     | 24     | 23     | 33     | 47     | 37     | 44     | 32     |
| Rak nerki                                    | 2      | 0      | 1      | 3      | 11     | 3      | 0      | 3      | 3      |
| Rak trzustki                                 | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      |
| Rak oka lub OUN                              | 2      | 1      | 1      | 0      | 2      | 3      | 5      | 4      | 3      |
| <b>Pacjenci dorośli (&gt;18 r. ż.)</b>       |        |        |        |        |        |        |        |        |        |
| Inne fakomatozy, m.in. VHL (Q85.8), w tym:   | 81     | 94     | 98     | 119    | 128    | 145    | 144    | 181    | 113    |
| Nowotwory (C)                                | 5      | 3      | 4      | 4      | 4      | 9      | 6      | 6      | 5      |
| Nowotwory in situ (D)                        | 11     | 14     | 12     | 14     | 22     | 29     | 19     | 23     | 17     |
| Rak nerki                                    | 2      | 0      | 1      | 3      | 1      | 3      | 0      | 2      | 3      |
| Rak trzustki                                 | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      | 0      | 0      | 1      |
| Rak oka lub OUN                              | 1      | 1      | 1      | 0      | 2      | 2      | 4      | 3      | 2      |
| * I poł. roku, OUN – ośrodkowy układ nerwowy |        |        |        |        |        |        |        |        |        |

W opinii prof. J. Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej), obecna liczba chorych na VHL w Polsce to 1 000. Brak jest informacji o odsetku osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją.

## 4. Interwencja oceniana

Tabela 5. Informacje dotyczące produktu leczniczego Welireg (belzutifan) (FDA Welireg)

|  |   |
|--|---|
| <b>Nazwa handlowa, postać i dawka</b>  | Welireg, tabletki, 40 mg  |
| <b>Kod ATC</b>   | L01XX74, grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące   |
| <b>Substancja czynna</b>   | belzutifan  |
| <b>Mechanizm działania</b>   | Belzutifan jest inhibitorem czynnika indukowanego hipoksją 2 alfa (HIF-2 $\alpha$ ), który blokuje interakcję HIF--2 $\alpha$ -HIF-1 $\beta$ ), która odpowiada za utrzymanie homeostazy tlenowej w komórkach   |
| <b>Wskazanie oceniane wg zlecenia MZ</b>   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zespół von Hippel-Lindau (VHL) ;</li> <li>Zespół VHL w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów.</li> </ul>  |
| <b>Wskazania zarejestrowane</b>  | Welireg wskazany jest do stosowania u pacjentów dorosłych z zespołem von Hippel-Lindau (VHL), którzy wymagają leczenia z powodu raka nerkowokomórkowego (RCC, renal cell carcinoma), nowotworu ośrodkowego układu nerwowego (OUN/ CNS, ang. <i>central nervous system</i> ), nerwiaków zarodkowych (ang. <i>hemangioblastomas</i> ) lub nowotworów neuroendokrynnych trzustki (pNET, ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumors</i> ), które nie wymagają niezwłocznego leczenia chirurgicznego.  |
| <b>Dawkowanie we wskazaniu zarejestrowanym</b>   | <p>Rekomendowana dawka leku wynosi 120 mg raz dziennie, stosowane do czasu progresji choroby lub wystąpienia nietolerowalnej toksyczności.</p> <p>Lek może być stosowany bez lub z posiłkiem.</p> <p>Lek do stosowania doustnego. Tabletek nie wolno przeżuwać, rozgryzać lub dzielić przed połknięciem.</p> <p>W przypadku pominięcia dawki leku należy przyjąć substancję jak najszybciej tego samego dnia i powrócić do schematu leczenia w kolejnych dniach.</p> <p>Możliwa jest modyfikacja dawki leku w zależności od wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w szczególności anemii lub niedotlenienia organizmu, lub wystąpienia innych reakcji stopnia 3-4.</p> |
| <b>Przeciwwskazania</b>  | Nie wskazano.*  |
| <b>Ostrzeżenia</b>   | <p>Lek może prowadzić do ostrej anemii wymagającej przetoczeń krwi, ostrego niedotlenienia wymagającego przerwania leczenia, suplementacji tlenu lub hospitalizacji.</p> <p>W badaniach na zwierzętach wykazano, iż lek może uszkadzać płód. Przed rozpoczęciem terapii należy przeprowadzić badanie pod kątem ciąży</p>  |
| <b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>  | 13.08.2021 r. – USA**,<br>PLGB 53095/0087 - 31.05.2022 r. - UK  |
| <b>Podmiot odpowiedzialny</b>  | Merck & CO. INC., Whitehouse Station, NJ 08889, USA<br>Merck Sharp & Dohme (UK) Limited, 120 Moorgate, London, EC2M 6UR, Wielka Brytania  |
| <b>Status leku sierocego (TAK/NIE)</b>   | TAK, USA - 24.06.2020***, ****  |
| <p>* zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego Welireg ze strony Brytyjskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych i Wyrobów medycznych (Medicines and Healthcare products Regulatory Agency, MHRA)<br/><a href="https://products.mhra.gov.uk/product/?product=WELIREG%2040%20MG%20FILM-COATED%20TABLETS">https://products.mhra.gov.uk/product/?product=WELIREG%2040%20MG%20FILM-COATED%20TABLETS</a> (dostęp: 28.04.2023 r.), lek jest przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancję czynną lub jakiegokolwiek składnik pomocniczy zawarty w produkcie.</p> <p>** <a href="https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belzutifan-cancers-associated-von-hippel-lindau-disease">https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-belzutifan-cancers-associated-von-hippel-lindau-disease</a> [dostęp: 28.04.2023 r.]</p> <p>*** <a href="https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=745820">https://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/opd/detailedIndex.cfm?cfgridkey=745820</a> [dostęp: 02.05.2023 r.]</p> <p>**** status ten cząsteczka otrzymała również w EMA (decyzja Komisji Europejskiej EU/3/20/2324 z 21.08.2020 r., <a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2324-public-summary-opinion-orphan-designation-3-1s2s3r-23-difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonyl-23_en.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/20/2324-public-summary-opinion-orphan-designation-3-1s2s3r-23-difluoro-1-hydroxy-7-methylsulfonyl-23_en.pdf</a> [dostęp: 28.04.2023 r.]) we wskazaniu – zespół von Hippel-Lindau</p> |   |

### 4.1. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z interwencją ocenianą

Produkt leczniczy Welireg nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

## 5. Opinie ekspertów klinicznych

Agencja wystąpiła o opinię do 2 ekspertów klinicznych. Do dnia przekazania opracowania, otrzymano jedną opinię eksperta. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Opinia eksperta prof. J. Styczyńskiego (Konsultant Krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej) dotycząca finansowania leku Welireg.

| Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe  |  | Istotny klinicznie punkt końcowy              |  | Minimalna różnica odczuwalna przez chorego  |                          |  |
|--|--|---|--|---|--------------------------|--|
|  |  | Wystąpienie i progresja choroby nowotworowej. |  | Stabilizacja przebiegu choroby nowotworowej.  |                          |  |
| Technologie opcjonalne   |  |   |  |   |                          |  |
| Wskazanie  | Aktualnie stosowane technologie medyczne | Odsetek pacjentów stosujących                 |  | Technologia najtańsza   | Technologia najszybsza   | Krótkie uzasadnienie i/albo odpowiednie referencje bibliograficzne |
|  |  | aktualnie                                     | w przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii |   |                          |  |
| zespół von Hippel-Lindau (VHL)   | radioterapia                             |   |  | <input checked="" type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | Informacje oparte na opisach przypadków                            |
|  | Leczenie operacyjne                      |   |  | <input checked="" type="checkbox"/>   | <input type="checkbox"/> | Informacje oparte na opisach przypadków                            |
| zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów  | Sunitynib i sorafenib                    |   |  | <input type="checkbox"/>  | <input type="checkbox"/> | Informacje oparte na opisach przypadków i małych grupach badanych  |
| <input checked="" type="checkbox"/> rak informacji pediatrycznych. Informacje krajowe to opisy przypadków.   |  |   |  |   |                          |  |
| W jakim miejscu schematu terapeutycznego leczenia VHL znajdowałyby się oceniana technologia w warunkach polskich, biorąc pod uwagę jej ograniczony dostęp, tj. konieczność sprowadzania w ramach importu docelowego?   |  |   |  | Prawdopodobnie będzie traktowana jako najlepsza dostępna opcja terapeutyczna.   |                          |  |
| Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?   |  |   |  | Mała skuteczność lub brak refundacji.   |                          |  |
| Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?   |  |   |  | Refundacja nowych leków, które wykazują skuteczność.  |                          |  |
| Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.  |  |   |  | Nie dostrzegam takich problemów.  |                          |  |
| Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?  |  |   |  | Nie dostrzegam takich możliwości  |                          |  |
| Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą <u>bardziej skorzystać</u> ze stosowania ocenianej technologii?   |  |   |  | Pacjenci z nowotworami: Naczyniaki krwionośne zarodkowe mózdzku, Naczyniaki siatkówki, Rak jasnokomórkowy nerki, Naczyniaki krwionośne zarodkowe rdzenia kręgowego, Guz chromochłonny, Guz worka endolimfatycznego.   |                          |  |
| Czy w ramach wnioskowanej populacji istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które <u>nie skorzystają</u> ze stosowania ocenianej technologii?  |  |   |  | Nie dostrzegam takich grup pacjentów.   |                          |  |
| Czy znane są Państwu inne dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie? |  |   |  | Jonasch E, Donskov F, Iliopoulos O, Rathmell WK, Narayan VK, Maughan BL, Oudard S, Else T, Maranchie JK, Welsh SJ, Thamek S, Park EK, Perini RF, Linehan WM, Srinivasan R; MK-6482-004 Investigators. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Nov 25;385(22):2036-2046. doi: 10.1056/NEJMoa2103425. |                          |  |

|   |  |
|---|--|
| Proszę podać technologię medyczną, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej zostanie zastąpiona, całkowicie lub częściowo, przez wnioskowaną technologię, jeżeli zostanie ona objęta refundacją we wskazaniu określonym na początku formularza (w tym brak aktywnego leczenia, obserwacja itp., jeśli dotyczy). | <i>Ponieważ dla tej grupy chorych nie było dotychczas skutecznej terapii, wnioskowana technologia zastąpi brak aktywnego leczenia, obserwacja, leczenie objawowe, itp.</i> |
| Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia<br>a) powinna być finansowana ze środków publicznych<br>b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych.  | a) <i>Dla tej grupy chorych nie było dotychczas skutecznej terapii.</i><br>b) <i>Powinna być finansowana ze środków publicznych</i>  |

## 6. Rekomendacje

### 6.1. Rekomendacje kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- National Institute for Health and Care Excellence – [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network - [www.sign.ac.uk](http://www.sign.ac.uk)
- VHL Alliance – [www.vhl.org](http://www.vhl.org)
- Pubmed – [www.pubmed.gov](http://www.pubmed.gov)
- Google – [www.google.pl](http://www.google.pl)

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 wytyczne kliniczne.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd zaleceń dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu

| Organizacja i rok (kraj/rejon)   | Rekomendowane interwencje  |
|--|--|
| <p><b>European Reference Network on Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS) 2022 (Europa)</b></p> | <p><b>Przegląd strategii leczenia nowotworów i innych objawów w przebiegu VHL</b></p> <p><b>Naczyniaki zarodkowe siatkówki</b><br/>Większość pozabrodawkowych i małych naczyń siatkówki może być leczonych fotokoagulacją laserową. Dla hbs które są obokbroadawkowe, duże lub odporne na fotokoagulację, wybór metody leczenia jest uzależniony od ryzyka utraty wzroku i jego następstw</p> <p><b>Naczyniaki zarodkowe OUN</b><br/>Głównym sposobem leczenia jest chirurgiczne usunięcie guza. Można rozważyć zastosowanie <b>belzutifanu</b>.</p> <p><b>Guz worka endolimfatycznego</b><br/>Głównym sposobem leczenia jest resekcja chirurgiczna.</p> <p><b>Torbiel nerki</b><br/>Łagodne torbiele, jak również guzy lite powinny podlegać aktywnemu nadzorowi. Standardowym leczeniem jest zabieg oszczędzający miąższ nerki.</p> <p><b>Guzy nerki</b><br/>Aktywny nadzór jest zalecany dla RCC o średnicy &lt; 3 cm. Kiedy guz się powiększa, należy rozważyć interwencję. Nawet jeśli RCC jest większy niż 3 cm, zawsze należy rozważyć zabieg oszczędzający miąższ nerki, jeśli jest to technicznie możliwe. Tylko w przypadku braku wydolności czynnościowej należy wykonać radykalną nefrektomię. Można rozważyć zastosowanie <b>belzutifanu</b>.</p> <p><b>Guzy neuroendokryne trzustki (PNET)</b><br/>Chirurgiczną resekcję PNET u chorych z vHL należy rozważyć w przypadku guzów &gt;2–3 cm oraz w przypadku wzrostu mniejszych guzów. Leczenie należy przeprowadzić zgodnie z wytycznymi dotyczącymi nieczynnych hormonalnie PNET. Pacjenci z chorobą rozsianą, NET stopnia 1 i 2 oraz wskaźnikiem Ki67 &lt;10% mogą być leczeni analogami somatostatyny. Pacjenci z chorobą rozsianą, NET stopnia 2 (Ki67 10–20%) można leczyć ewerolimusem, sunitynibem, temozolomidem z kapecytabiną lub streptozotocyna z 5FU. Pacjentom z NET stopnia 3 oraz pacjenci z rakiem neuroendokrynym (NEC - Ki67 &gt; 20%) należy zaproponować leczenie karboplatyną + etopozyd lub temozolomidem + kapecytabiną. Leczenie radionuklidami powinno być zaproponowane pacjentom z NET stopnia 1-3 z progresją po leczeniu 1./2. rzutu i wysokim gromadzeniem znacznika w obrazowaniu receptora somatostatyny. Można rozważyć zastosowanie <b>belzutifanu</b>.</p> <p><b>Guz chromochłonny / przyzwojak</b><br/>Resekcja chirurgiczna po leczeniu farmakologicznym α-blokerem. Jeśli dotyczy, należy omówić z pacjentem częściową adrenalectomię. Po częściowej adrenalectomii, odsetek nawrotów wynosi 10–15%. Leczenie radionuklidami należy rozważyć u chorych z nieoperacyjnymi przerzutami,</p> |

|                                       |  |
|---------------------------------------|--|
|                                       | <p><b>Metodyka:</b> brak informacji<br/> <b>Źródło finansowania:</b> brak zewnętrznego finansowania<br/> <b>Poziom dowodów:</b> nie określono</p>  |
| VHL Alliance 2022<br>(Międzynarodowe) | <p><b>Leczenie guzów neuroendokrynych trzustki w przebiegu VHL</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leczenie systemowe pacjentów z zaawansowanymi PNET związanymi z VHL powinno być prowadzone wg wytycznych dotyczące sporadycznych PNET (Kat. C/2A)</li> <li>• U pacjentów z zaawansowanymi, wysoko zróżnicowanymi PNET związanymi z VHL można rozważyć zastosowanie pazopanibu (Kat. C/2A)</li> </ul> <p>Postępowanie w przypadku zaawansowanych PNET w VHL powinno opierać się na zasadach terapii sporadycznych PNET.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Najbardziej obiecujące sposoby leczenia objawów związanych z VHL to inhibitory HIF2, a w szczególności <b>belzutifan</b>.</li> </ul> |
|                                       | <p><b>Metodyka:</b> przegląd literatury, konsensus ekspertów<br/> <b>Źródło finansowania:</b> National Institutes of Health / National Eye Institute<br/> <b>Poziom dowodów i siła rekomendacji:</b><br/>         Poziom dowodów w oparciu o modyfikację Shekele skali GRADE; interpretacja dowodów i stopnia konsensusu wg NCCN.<br/> <b>C/2A:</b><br/>         C - bezpośrednio na podstawie dowodów kategorii III lub ekstrapolowanego zalecenia z dowodów kategorii I lub II<br/>         2A: w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN, że interwencja jest odpowiednia</p>   |

## 6.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz/>
- Szwecja - <https://www.sbu.se/> i <https://www.tlv.se/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> i <https://www.iqwig.de/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 18.04.2023 r. przy zastosowaniu słów kluczowych: *welireg* i *belzutifan*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania belzutifanu.

## 6.3. Alternatywne technologie medyczne

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności wydania zgody na refundację produktu leczniczego Welireg (belzutifan) we wskazaniach:

- zespół von Hippel-Lindau (VHL);
- zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu chorych z VHL zastosowanie mają następujące strategie terapeutyczne:

- resekcje chirurgiczne nowotworów;
- w przypadku zmian w oku - fotokoagulacja laserowa;
- aktywna obserwacja;
- w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki:
  - stopnia 1-2 (Ki <10%) – analogi somatostatyny (np. oktreotyd),

- stopnia 2 (Ki 10-20%) – ewerolimus, sunitynib, temozolomid + kapecytabina, streptozotocyn + 5-fluoroacyl,
- stopnia 3 (Ki >20%) – karboplatyna+etopozyd, temozolomid+kapecytabina
- guzy chromochłonne – alfablokery, które mają obniżyć ciśnienie krwi + resekcja zmian.

Ekspert kliniczny wskazał, iż w przypadku pacjentów ze zmianami nowotworowymi w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów zastosowanie będą miały sorafenib i sunitynib.

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2023 poz. 29) aktualnie ze środków publicznych brak jest refundowanych leków w analizowanych wskazaniach. Refundowane są substancje ukierunkowane na konkretne grupy nowotworowe, które współistnieją z mutacją VHL, w szczególności:

- w przebiegu raka nerkowokomórkowego: pazopanib, sunitynib, kabozantynib, temsyrolimus, niwolumab+ipilimumab, aksytynib, niwolumab (mono), sorafenib, ewerolimus.
- w przypadku wystąpienia guzów neuroendokrynnych: analogi somatostatyny – lanreotyd lub oktreetyd; ewerolimus, sunitynib, temozolomid, kapecytabina, 5-fluoroacyl
- chemioterapia – różne substancje, w tym pochodne platyny, etopozyd, gemcytabina, doxorubicyna, dakarbazyna, cytarabina, cyklofosfamid.

Wobec powyższego komparator dla Weliregu w przebiegu zespołu VHL mógłby stanowić:

- resekcja zmian nowotworowych (oszczędzające, z lub bez radioterapii);
- w przebiegu raka nerkowokomórkowego: pazopanib, sunitynib, kabozantynib, temsyrolimus, niwolumab+ipilimumab, aksytynib, niwolumab (mono), sorafenib, ewerolimus.
- w populacji chorych z guzami neuroendokrynnymi – analogi somatostatyny, ewerolimus, sunitynib, temozolomid (wybrane stany kliniczne), kapecytabina (wybrane stany kliniczne), 5-fluoroacyl.
- w przypadku zmian w OUN możliwe jest również stosowanie różnych metod radioterapii, jednakże dowody naukowe dotyczące ich skuteczności i bezpieczeństwa leczenia są ograniczone i heterogeniczne (Simone 2011, Knoop 2019, Pan 2017).

Ze względu na zróżnicowany obraz kliniczny konieczne jest dostosowanie planu leczenia do zapotrzebowania pacjentów, w związku z czym zastosowanie alternatywnych technologii medycznych w przypadku konkretnych pacjentów może nie mieć zastosowania.

## 7. Wskazanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji badań pierwotnych dotyczących skuteczności klinicznej ocenianej interwencji we wnioskowanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie w bazach: Medline via PubMed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 14.04.2023 i 24.04.2023 r. (aktualizacja).

Zastosowane strategie wyszukiwania zostały przedstawione w Rozdziale 11.1.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do niniejszego opracowania.

Tabela 8. Kryteria włączenia badań

| Element PICOS         | Kryteria włączenia   |
|-----------------------|--|
| <b>Populacja</b>      | Pacjenci z: <ul style="list-style-type: none"> <li>– zespołem von Hippel-Lindau (VHL),</li> <li>– zespołem von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów</li> </ul> |
| <b>Interwencja</b>    | belzutifan   |
| <b>Komparator</b>     | dowolny  |
| <b>Punkty końcowe</b> | dowolne istotne klinicznie   |
| <b>Rodzaj badania</b> | Badania RCT (z randomizacją i grupą kontrolną)<br>Badania nRCT (bez randomizacji z grupą kontrolną)<br>Badanie jednoramienne<br>Przeglądy systematyczne z metaanalizą badań RCT i nRCT<br>Metaanalizy badań RCT i nRCT   |
| <b>Inne</b>           | Publikacje pełnotekstowe w języku angielskim lub polskim.<br>Abstrakty włączano, jeśli zawierały dodatkowe wyniki do badań opublikowanych w postaci pełnych tekstów.   |

### 7.1. Opis włączonych badań

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania analitycy Agencji odnaleźli 1 badanie spełniające kryteria włączenia do analizy klinicznej, tj.: LITESPARK-004 (MK-6482-004) opublikowane w publikacji głównej *Jonasch 2021* oraz abstrakcie konferencyjnym (wyniki dla najdłuższego okresu follow-up): *Srinivasan 2022*.

#### 7.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

Charakterystykę włączonego badania przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 9. Charakterystyka i wyniki odnalezonego badania LITESPARK-004

| Badanie   | Metodyka   | Populacja   | Punkty końcowe  |
|---|--|---|---|
| <b>LITESPARK-004</b><br><i>(publikacja główna Jonasch 2021, abstrakt Srinivasan 2022)</i><br><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Merck Sharp and Dohme | Badanie 2. fazy, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (11), Mediana follow-up: 37,8 mies. (ostatnie dostępne wyniki) | <u>Kryteria włączenia:</u><br>Pacjenci w wieku $\geq 18$ lat<br>Pacjenci z VHL, którą zdiagnozowano na podstawie zmiany linii zarodkowej VHL i co najmniej jeden mierzalny guz raka nerkowokomórkowego ( $\geq 10$ mm w najdłuższej średnicy mierzonej za pomocą tomografii komputerowej lub obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego), zdefiniowany zgodnie z kryteriami oceny odpowiedzi RECIST, wersja 1.1; brak guza raka nerkowokomórkowego większego niż 3 cm, który wymagałby natychmiastowej interwencji chirurgicznej i nie mieli dowodów na obecność przerzutów; ocena stanu sprawności ECOG równą 0 lub 1 (w 5-punktowej skali, gdzie 0 oznacza brak objawów i wyższe wyniki wskazują na większą niepełnosprawność). | <u>I-rzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• obiektywna odpowiedź na leczenie belzutifanem (odpowiedź całkowita lub częściowa), zgodnie z definicją według RECIST, wersja 1.1, u pacjentów z RCC związanym z chorobą VHL</li> </ul> <u>II-rzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czas trwania odpowiedzi;</li> <li>• czas do odpowiedzi;</li> <li>• przeżycie wolne od progresji;</li> <li>• skuteczność belzutifanu w leczeniu nowotworów niernerkowokomórkowych związanych z chorobą VHL (w tym naczynek zarodkowych siatkówki i ośrodkowego układu nerwowego i zmian chorobowych trzustki [tj. torbielakogruzołak surowicy i guzy neuroendokryne trzustki]);</li> <li>• bezpieczeństwo stosowania belzutifanu.</li> </ul> |



## 7.2. Wyniki

### 7.2.1. Analiza skuteczności

Najważniejsze wyniki badania LITESPARK-004 zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki badania LITESPARK-004.

| Parametr  | LITESPARK-004 (NCT03401788) |                     |
|---|-----------------------------|---------------------|
|   | Jonasch 2021                | Srinivasan 2022     |
| <b>Follow-up, mediana [mies.] (zakres)</b>        | 21,8 (20,2 – 30,1)          | 37,8 (36,1 – 46,1)  |
| <b>ccRCC, n=61</b>                                |                             |                     |
| ORR, n (%) [95%CI]                                | 30 (49) [36 - 62]           | 39 (64) [50,6-75,8] |
| CR, n (%)   | 0 (0)                       | 4 (7)               |
| PR, n(%)  | 30 (49)                     | 35 (57)             |
| TTR, mediana [mies.] (zakres)                     | 8,2 (2,7 – 19,1)            | 11,1 (2,7-30,5)     |
| DOR, mediana [mies.] (zakres)                     | NO (2,8+ do 22,3+)          | NO (5,4+ do 35,8+)  |
| <b>pNET, n=22</b>                                 |                             |                     |
| ORR, n (%) [95%CI]                                | 20 (91) [70,8-98,9]         | 20 (91) [70,8-98,9] |
| CR, n (%)   | 3 (14)                      | 7 (32)              |
| PR, n(%)  | 17 (78)                     | 13 (59)             |
| TTR, mediana [mies.] (zakres)                     | 5,5 (2,5 – 16,4)            | -                   |
| DOR, mediana [mies.] (zakres)                     | NO (2,9+ do 22,3+)          | NO (11,0+ do 37,3+) |
| <b>CNS-HB, n=50</b>                               |                             |                     |
| ORR, n (%) [95%CI]                                | 15 (30) [17,9 – 44,6]       | 22 (44) [30,0-58,7] |
| CR, n (%)   | 3 (6)                       | 4 (8)               |
| PR, n(%)  | 12 (24)                     | 18 (36)             |
| DOR, mediana [mies.] (zakres)                     | NO (2,8+ do 22,3+)          | NO (3,7+ do 38,7+)  |
| <b>retHB, n=16</b>                                |                             |                     |
| Poprawa, n (%)                                    | 16 (100)                    | 16 (100)            |
| <b>Operacje związane z VHL<sup>a</sup>, n (%)</b> | 3 (6)                       | 10 (16)             |
| <b>Przerwanie leczenia, n (%)</b>                 | 7 (11)                      | 23 (38)             |
| <b>Przyczyny przerwania leczenia, n (%)</b>       |                             |                     |
| Progresja choroby RCC                             | 0 (0)                       | 6 (10)              |
| Decyzja pacjenta                                  | 4 (7)                       | 11 (18)             |
| Zdarzenia niepożądane                             | 1 (2)                       | NR                  |
| Zgon pacjenta                                     | 1 (2)                       | NR                  |

„+” przy wartościach zakresów oznacza trwającą odpowiedź

ccRCC - rak jasnokomórkowy nerki (ang. *clear cell renal cell carcinoma*); CNS-HB - naczyniak zarodkowy ośrodkowego układu nerwowego (ang. *central nervous system haemangioblastoma*); CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*); N – liczba (ang. *number*); NO – nie osiągnięto; NR - nie raportowano; ORR – odsetek obiektywnych odpowiedzi (ang. *objective response rate*); pNET - guzy neuroendokrynne trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumours*); retHB – naczyniak krwionośny zarodkowy siatkówki (ang. *retinal hemangioblastoma*); VHL - zespół von Hippel-Lindau (ang. *Von Hippel Lindau disease*)

<sup>a</sup> Niektórzy pacjenci wymagali operacji na wielu układach narządów w jednym punkcie czasowym i/lub wielu operacji w różnych punktach czasowych

## **Jonasch 2021**

### Skuteczność w raku nerki

Na dzień 1 grudnia 2020 r. mediana czasu obserwacji, zdefiniowana jako czas od pierwszej dawki do daty odcięcia danych, wynosiła 21,8 miesiąca (zakres: 20,2 - 30,1). Mediana ekspozycji wynosiła 21,7 miesiąca (zakres: 1,9 - 30,1). Łącznie 54 pacjentów (89%) nadal otrzymywało leczenie belzutifanem do daty odcięcia danych.

W sumie u 30 pacjentów potwierdzono częściowe odpowiedzi, obiektywna odpowiedź wyniosła 49% (95%CI: 36-62). U kolejnych 30 pacjentów (49%) uzyskano najlepszą odpowiedź w postaci stabilnej choroby. Dwóch pacjentów (3%) miało progresję choroby, jak oceniła niezależna komisja. Ponadto jeden pacjent został oceniony przez komisję jako posiadający najlepszą obiektywną odpowiedź na w postaci stabilnej choroby, ale został sklasyfikowany przez lekarza prowadzącego jako pacjent z progresją choroby.

U większości pacjentów stwierdzono przed leczeniem rosnące guzy, natomiast po rozpoczęciu leczenia obserwowano zmniejszenie sumy największych średnic guza. Po 24 miesiącach odsetek pacjentów z przeżyciem wolnym od progresji wyniósł 96% (95%CI: 87 - 99)

Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 8,2 miesiąca (zakres: 2,7 - 19,1), a leczenie trwało u 54 pacjentów w momencie odcięcia danych.

Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta (zakres: 2,8+ do 22,3+ mies.; plus oznacza ciągłą odpowiedź w momencie odcięcia danych). W sumie 30 pacjentów (49%) miało częściową odpowiedź; wszyscy ci pacjenci nadal otrzymywali leczenie do momentu odcięcia danych. U jednego pacjenta wystąpiła progresja choroby po początkowej częściowej odpowiedzi. Łącznie 24 pacjentów (39%) z najlepszą odpowiedzią w postaci stabilnej choroby kontynuowało leczenie w momencie odcięcia danych. Na dzień odcięcia danych, 3 pacjentów przeszło procedurę redukcji guza (częściowa nefrektomia u 1 pacjenta, napromienianie mózdzku u 1 pacjenta i resekcja niedocelowego naczyniaka zarodkowego OUN u 1 pacjenta) po rozpoczęciu leczenia; wszyscy trzej pacjenci otrzymywali ciągłe leczenie od momentu odcięcia danych.

Żaden pacjent nie przeszedł operacji trzustki; jeden pacjent przeszedł wtrektomię z powodu odwarstwienia siatkówki, badacze biorący udział w badaniu nie uznali tego za związane z czynną chorobą. Natomiast przed rozpoczęciem leczenia wykonano 327 zabiegów, z czego 64 wykonano w ciągu 2,5 roku przed rozpoczęciem leczenia.

### Skuteczność w nowotworach innych niż nerkowe

U wszystkich 61 pacjentów biorących udział w badaniu stwierdzono zmiany w trzustce; potwierdzoną odpowiedź zaobserwowano u 47 pacjentów (77%), w tym u 6 pacjentów (10%) odpowiedź całkowitą. Spośród 22 pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki, 20 pacjentów (91%) miało potwierdzoną odpowiedź (w tym 3 pacjentów [14%], którzy mieli odpowiedź całkowitą). Wśród pacjentów z naczyniakami zarodkowymi OUN 15 z 50 pacjentów (30%) miało potwierdzoną odpowiedź (w tym 3 odpowiedzi całkowitą [6%]). Zidentyfikowano łącznie 60 docelowych naczyniaków zarodkowych OUN; 27 pochodziło z mózdzku, 23 z kręgosłupa, a 10 z innej lokalizacji (np. pnia mózgu lub płata czołowego).

Mediana czasu do odpowiedzi wynosiła 8,4 miesiąca (zakres: 2,5 - 19,1) dla wszystkich zmian w trzustce, 5,5 miesiąca (zakres: 2,5 - 16,4) dla guzów neuroendokrynnych trzustki i 3,2 miesiąca (zakres: 2,3 - 16,6) dla naczyniaków zarodkowych OUN. W momencie odcięcia danych wszystkie odpowiedzi utrzymywały się przez 2,6+ do 22,3+ miesięcy u pacjentów ze zmianami trzustkowymi, 2,9+ do 22,3+ miesięcy u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi trzustki i 2,8+ do 22,3+ miesięcy u pacjentów z naczyniakami zarodkowymi OUN. Spośród 16 oczu u 12 pacjentów zidentyfikowanych na początku badania jako mających naczyniaki zarodkowe siatkówki, które można było ocenić, wszystkie (100%) zostały ocenione przez niezależny komitet oceniający jako wykazujące poprawę w momencie odcięcia danych.

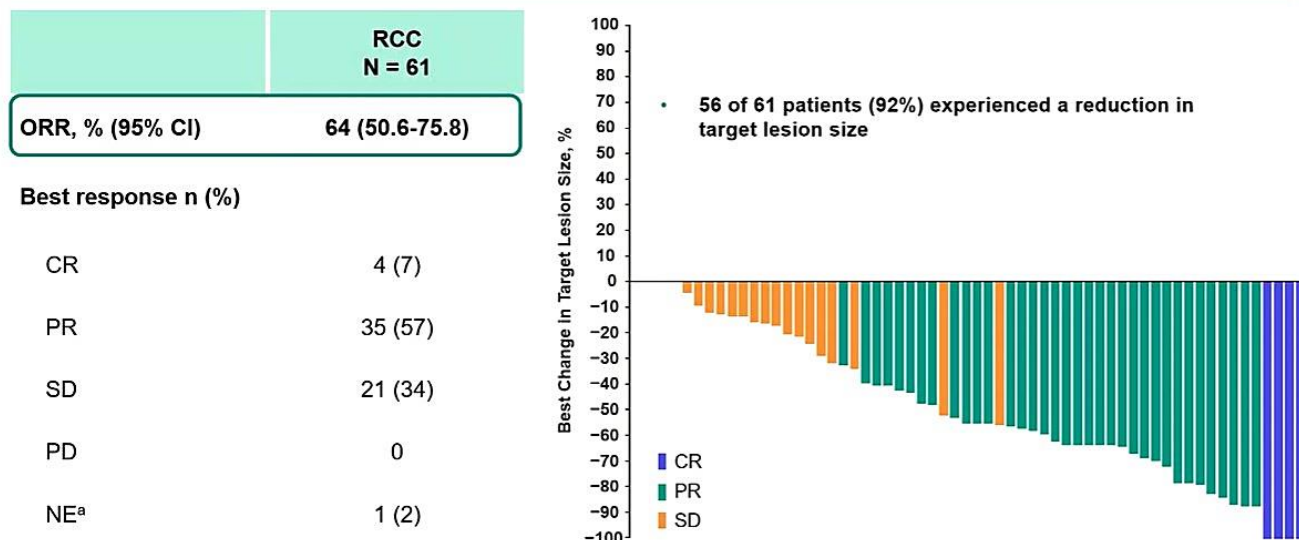
## **Srinivasan 2022**

Według stanu na 1 kwietnia 2022 r., 38 z 61 pacjentów (62%) pozostawało w trakcie leczenia; głównymi przyczynami przerwania leczenia była decyzja pacjenta (n=11; 18%) oraz progresja choroby (n=6; 10%).

Mediana czasu obserwacji wyniosła 37,8 mies. (zakres: 36,1 - 46,1). Spośród 61 pacjentów z RCC ORR wyniósł 64% (95%CI: 50,6-75,8; 4 CR, 35 PR). Mediana TTR wyniosła 11,1 mies. (zakres: 2,7 - 30,5), a mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 5,4+ do 35,8+). Spośród 22 pacjentów z pNET, ORR wyniósł 91% (95%CI: 70,8-98,9; 7 CR, 13 PR); mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 11,0+ do 37,3+). Spośród 50 pacjentów z naczyniakami zarodkowymi OUN ORR wyniósł 44% (95%CI: 30,0-58,7; 4 CR, 18 PR); mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 3,7+ do 38,7+). Spośród 16 ocenianych oczu u 12 pacjentów z naczyniakami zarodkowymi siatkówki, 100% wykazało poprawę.

Poniżej przedstawiono slajd z wystąpienia konferencyjnego ESMO 2022, na którym podsumowano wyniki odpowiedzi na leczenie oraz widoczna jest redukcja wielkości zmian u poszczególnych pacjentów.

## Best Objective Response per RECIST v1.1 by IRC in VHL Disease–Associated RCC



Rysunek 5. Slajd z prezentacji Srinivasan 2022 na kongresie ESMO (źródło: <https://www.urotoday.com/conference-highlights/esmo-2022/esmo-2022-kidney-cancer/139495-esmo-2022-belzutifan-a-hif-2-inhibitor-for-von-hippel-lindau-vhl-disease-associated-neoplasms-36-months-of-follow-up-of-the-phase-2-litespark-004-study.html>)

### 7.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

#### Jonasch 2021

Wszyscy pacjenci zgłosili co najmniej jedno zdarzenie niepożądane związane z leczeniem. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi były niedokrwistość, zmęczenie, ból głowy i zawroty głowy.

Leczenie przerwano u 26 pacjentów (43%), a dawkę zmniejszono u 9 pacjentów (15%) z powodu działań niepożądanych.

Siedmiu pacjentów przerwało leczenie: 4 pacjentów dobrowolnie przerwało leczenie, 1 przerwał leczenie z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (zawroty głowy stopnia 1), 1 przerwał leczenie z powodu progresji choroby w ocenie badacza, a 1 pacjent zmarł (w wyniku ostrej toksyczności fentanylu). Mediana czasu trwania leczenia 7 pacjentów, którzy przerwali leczenie, wyniosła 8,1 miesiąca (zakres: 1,9 - 19,3).

Zdarzenia niepożądane były na ogół stopnia 1. lub 2. Zdarzenia niepożądane stopnia 3. do 5. z dowolnej przyczyny zgłoszono u 20 pacjentów (33%). Zdarzenia stopnia 3 uznano za związane z leczeniem u 9 pacjentów (15%). Tylko u 1 pacjenta (2%) wystąpiło zdarzenie niepożądane stopnia 4. (odwarstwienie siatkówki), które uznano za niezwiązane z leczeniem. Nie stwierdzono zgonów z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem. Śmierć pacjenta przypisywana ostrym toksycznym skutkom fentanylu uznano za niezwiązaną z badanym lekiem.

U wszystkich pacjentów odnotowano spadek poziomu hemoglobiny od wartości wyjściowych o co najmniej 1,9 g/dl podczas pierwszych 13 tyg. leczenia, jak oczekiwano na podstawie docelowego hamowania genu EPO, co zmniejsza wytwarzanie erytropoetyny; następnie poziom hemoglobiny ustabilizował się. Czterech pacjentów (7%) otrzymało transfuzję krwi z powodu niedokrwistości; jeden z pacjentów otrzymał trzy transfuzje krwi. W sumie 12 pacjentów (20%) otrzymało środki stymulujące erytropoetynę, z medianą 2,5 podań (zakres: 1 - 17); 3 z 12 pacjentów otrzymało zarówno środek stymulujący erytropoetynę, jak i transfuzję krwi. U jednego pacjenta (2%) wystąpiło przemijające niedotlenienie stopnia 3., które ustąpiło po przerwie w podawaniu leku na 1 tydzień, a następnie zmniejszeniu dawki do 80 mg; pacjent nie otrzymał dodatkowego tlenu ani innego leczenia.

Szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa zamieszczono w poniższych tabelach.

**Tabela 11. Zdarzenie niepożądane w pełnej populacji ocenianej pod kątem bezpieczeństwa.**

| Zdarzenie niepożądane                                   | Liczebność populacji (N=61)<br>N (%) |
|---|--------------------------------------|
| Jakikolwiek stopień                                     |                                      |
| Wszystkie   | 61 (100)                             |
| Związane z leczeniem                                    | 61 (100)                             |
| Stopień 3. – 5.   | 20 (33)                              |
| Związane z leczeniem stopnia 3.                         | 9 (15)                               |
| Związane z leczeniem stopnia 4./5.                      | 0                                    |
| Przerwanie leczenia                                     |                                      |
| Wszystkie*  | 2 (3)                                |
| W wyniku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem | 1 (2)                                |
| Zgon  |                                      |
| Wszystkie#  | 1 (2)                                |
| W wyniku zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem | 0                                    |

\*zgon jednego pacjenta niezwiązany z leczeniem odnotowano jako zdarzenie niepożądane  
#zgon w wyniku toksycznego działania fentanylu

**Tabela 12. Zdarzenie niepożądane, które odnotowano u minimum 10% pacjentów z populacji ocenianej pod kątem bezpieczeństwa (N=61)**

| Zdarzenie  | Jakikolwiek stopień | Stopień 1. | Stopień 2. | Stopień 3.* |
|--|---------------------|------------|------------|-------------|
| n (%)  |                     |            |            |             |
| Niedokrwistość                                   | 55 (90)             | 24 (39)    | 26 (43)    | 5 (8)       |
| Zmęczenie  | 40 (66)             | 29 (48)    | 8 (13)     | 3 (5)       |
| Ból głowy  | 25 (41)             | 20 (33)    | 5 (8)      | 0           |
| Zawroty głowy                                    | 24 (39)             | 20 (33)    | 4 (7)      | 0           |
| Mdłości  | 21 (34)             | 15 (25)    | 6 (10)     | 0           |
| Duszność   | 14 (23)             | 13 (21)    | 0          | 1 (2)       |
| Ból stawów                                       | 12 (20)             | 10 (16)    | 2 (3)      | 0           |
| Zaparcie   | 12 (20)             | 10 (16)    | 2 (3)      | 0           |
| Ból mięśni                                       | 12 (20)             | 9 (15)     | 2 (3)      | 1 (2)       |
| Infekcja górnego układu oddechowego              | 11 (18)             | 4 (7)      | 7 (11)     | 0           |
| Wzrost poziomu aminotransferazy alaninowej       | 10 (16)             | 10 (16)    | 0          | 0           |
| Nadciśnienie                                     | 10 (16)             | 3 (5)      | 2 (3)      | 5 (8)       |
| Niewyraźne widzenie                              | 10 (16)             | 6 (10)     | 4 (7)      | 0           |
| Ból brzucha                                      | 9 (15)              | 5 (8)      | 4 (7)      | 0           |
| Biegunka   | 8 (13)              | 7 (11)     | 0          | 1 (2)       |
| Wzrost masy ciała                                | 8 (13)              | 5 (8)      | 2 (3)      | 1 (2)       |
| Obrzęk obwodowy                                  | 7 (11)              | 6 (10)     | 1 (2)      | 0           |
| Wzrost poziomu aminotransferazy asparaginianowej | 7 (11)              | 7 (11)     | 0          | 0           |
| Infekcja układu moczowego                        | 7 (11)              | 1 (2)      | 5 (8)      | 1 (2)       |
| Skurcze mięśni                                   | 7 (11)              | 5 (8)      | 2 (3)      | 0           |

\*jeden pacjent zgłosił bezobjawowe niedotlenienie, które nie wymagała leczenia

**Srinivasan 2022**

Po okresie follow-up równym 37,8 mies. stwierdzono zdarzenia niepożądane stopnia 3. związane z leczeniem (TRAE) u 18% pacjentów (n=11); najczęściej występowała niedokrwistość (n=7; 11%). Nie wystąpiły żadne zdarzenia TRAE stopnia 4 lub 5.

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa:

**Ulotka FDA**

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ( $\geq 25\%$ ), w tym nieprawidłowościami w wynikach badań laboratoryjnych, które wystąpiły u pacjentów otrzymujących Welireg, były: zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwistość, zmęczenie, zwiększenie stężenia kreatyniny, ból głowy, zawroty głowy, zwiększenie stężenia glukozy i nudności.

### 7.2.3. **Ograniczenia analizy klinicznej**

Ograniczenia analizy klinicznej wynikają wprost z ograniczeń badania LITESPARK-004 włączonego do analizy klinicznej. Było to badanie bez grupy kontrolnej, w badaniu nie przeprowadzono oceny jakości życia.

## 8. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

### 8.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Według danych podanych przez MZ, dla produktu leczniczego Welireg nie wydano zgody na refundację we wskazaniu: zespół VHL. Lek nie jest również dostępny w obrocie na lokalnym rynku.

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

Analiza wpływu na budżet została przeprowadzona w horyzoncie 3-letnim. Założono stabilność czynników ekonomicznych oraz prawnych, w tym:

- cen ocenianej technologii;
- stałość trendów rozpowszechnienia oraz wykrywalności choroby;
- sytuacji geopolitycznej, w szczególności dostępności do międzynarodowych rynków, z których miałyby być pozyskana technologia;
- brak rejestracji centralnej/ lokalnej leku;
- brak wniosku refundacyjnego oraz propozycji cenowej od podmiotu odpowiedzialnego.

W analizie nie uwzględniono dodatkowo śmiertelności pacjentów ze względu na brak danych klinicznych dla VHL pozwalających na oszacowanie wpływu na śmiertelność ogółem oraz krótki horyzont analizy.

#### 8.2.1. Koszt ocenianej technologii

Z treści pisma zlecającego wynika, że **cena produktu leczniczego Welireg**, belzutifan, tabletki, 40 mg **wynosi 29 754,96 USD za 90 tabletek**. Jest to szacunkowa cena leku przedstawiona na stronie internetowej drugs.com, która została uwzględniona w zleceniu MZ.

W trakcie weryfikacji dostępności leku na innych rynkach odnaleziono informację o dostępności technologii w Wielkiej Brytanii. Jest on dostępny w ramach wskazań określonych przez MHRA (ang. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*), tj. u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, nerwiakami zarodkowymi OUN oraz guzami neuroendokrynnymi trzustki, u których nie jest możliwe przeprowadzenie zabiegów miejscowych, na podstawie indywidualnego zapytania refundacyjnego (IFR, ang. *Individual Funding Request*)<sup>1</sup>. W tym przypadku koszt opakowania dla szpitala działającego w ramach NHS England wynosi 11 936,70 GBP<sup>2</sup>. Należy mieć jednak na uwadze, iż cena właściwa dla podmiotów spoza UK może być odmienna, o ile możliwe byłoby pozyskanie leku z tego rynku.

W ramach analizy, ze względu na brak szczegółowych informacji, nie uwzględniono dodatkowo, czy cena produktu leczniczego przedstawiona w zleceniu MZ zawiera podatek VAT, koszt marży hurtowej (prawdopodobnie +5% wartości) oraz koszt sprowadzenia leku (koszt nieznan). W przypadku wystąpienia wymienionych składowych wynik analizy może być niedoszacowany.

W przypadku ceny z NHS England w oszacowaniach rocznego kosztu i wpływu na budżet w horyzoncie analizy uwzględniono podatek VAT 8% oraz marżę hurtową.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie odnalezionych cen wraz z kursem średnim walut obcych publikowanym przez NBP z dnia 17.04.2023 r.<sup>3</sup>

Tabela 13. Zestawienie cen za opakowanie leku Welireg wraz z przeliczeniem kosztu na walutę polską (opracowanie Agencji)

| Wyszczególnienie | Wartość w walucie oryginalnej | Kurs (074/A/NBP/2023) | Wartość w PLN  |
|------------------|-------------------------------|-----------------------|----------------|
| Drugs.com        | 29 754,96 USD                 | 4,2261 PLN/USD        | 125 747,40 PLN |
| NHS England      | 11 936,70 GBP                 | 5,231 PLN/GBP         | 62 440,88 PLN  |

<sup>1</sup> <https://www.england.nhs.uk/contact-us/privacy-notice/how-we-use-your-information/our-services/individual-requests-for-funding/> [dostęp: 17.04.2023 r.]

<sup>2</sup> <https://vhl-uk-ireland.org/belzutifan-in-the-uk-update-17-december-2022/> [dostęp: 17.04.2023 r.]

<sup>3</sup> <https://nbp.pl/statystyka-i-sprawozdawczosc/kursy/tabla-a/> [dostęp: 17.04.2023 r.]

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowania kosztu stosowania leku – za 1 mg oraz koszt roczny zapotrzebowania dla jednego pacjenta, w zależności od ww. cen produktu. Przyjmując, iż lek byłby wydawany za opłatą ryczałtową zgodną z §6 ust. 2 pkt 2. Ustawy o refundacji (tj. 3,20 zł/opak.) koszt roczny dla pacjenta wynosi 38,93 zł.

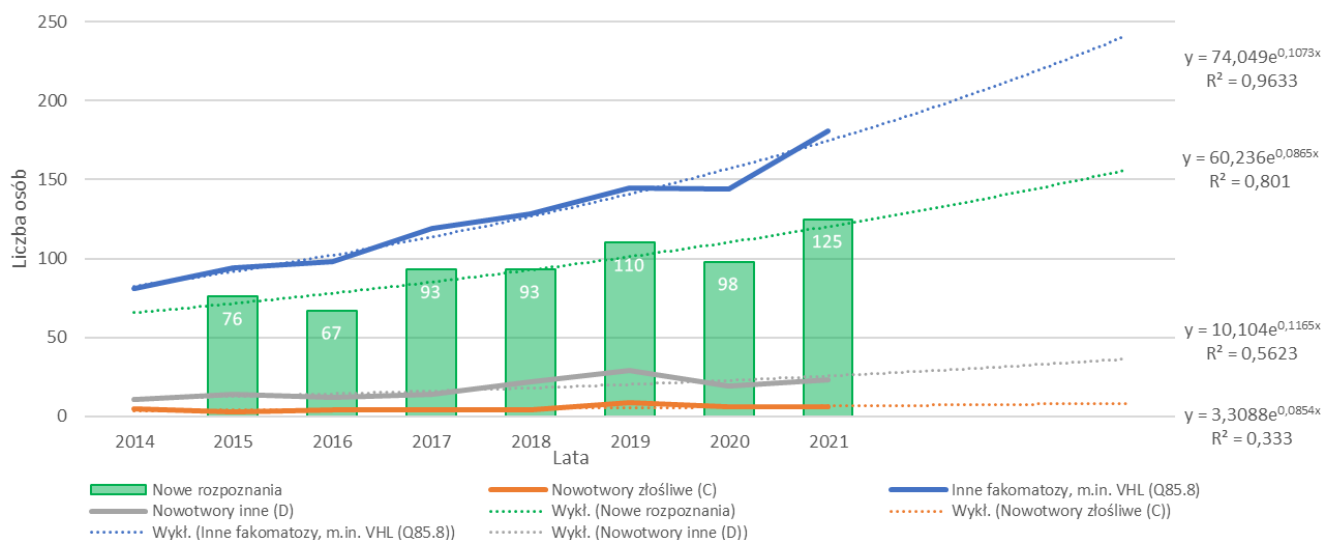
**Tabela 14. Zestawienie jednostkowego kosztu substancji czynnej oraz rocznego kosztu terapii produktem Welireg (opracowanie Agencji)**

| Wyszczególnienie | Cena za 1 mg | Koszt roczny NFZ |
|------------------|--------------|------------------|
| Drugs.com        | 34,93 zł     | 1 529 927,14 zł  |
| NHS England      | 18,49 zł     | 810 001,37 zł    |

## 8.2.2. Liczebność populacji docelowej

W poniższym podrozdziale przeprowadzono szerszą analizę danych przedstawionych w rozdziale 3.3. niniejszego opracowania.

Na poniższym wykresie przedstawiono dane populacji docelowej z okresu 2014-2021 wraz z prognozami (ekstrapolacja metodą wykładniczą) w trzech kolejnych latach (linie przerywane). Pomijając efekt ograniczonej dostępności diagnostyki w 2020 roku spowodowany pandemią COVID-19<sup>4</sup>, obserwuje się wzrost liczby chorych z rozpoznaniem zespołu VHL.



**Rysunek 6. Dynamika liczby pacjentów objętych analizowanym wskazaniem (opracowanie Agencji na podstawie danych NFZ)**

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami średnio u 4,23% pacjentów współwystępowało rozpoznanie nowotworu złośliwego (zgodnie z ICD-10 są to kody rozpoczynające się literą C) natomiast średnio u 14,5% chorych współwystępowało rozpoznanie zmian o charakterze niezłośliwym, nowotwory *in situ* lub nowotwory o niepewnym lub nieznanym charakterze (zgodnie z ICD-10 są to kody rozpoczynające się literą D). Na podstawie tak zdefiniowanej częstości występowania zmian wymagających leczenia określono dwa warianty populacji z VHL, która mogłaby korzystać z leczenia analizowaną technologią:

- Wariant A – pacjenci z nowotworami złośliwymi. Populacja ta zawiera w szczególności pacjentów **z rakiem nerki**, dla którego dostępne są dane o skuteczności leku Welireg, może również zawierać chorych z innymi nowotworami – zawyżona liczba pacjentów ma charakter konserwatywny, część pacjentów może nie spełniać kryteriów leczenia lekiem Welireg (np. zmiany pozwalające na resekcję); **Jest to wariant najbardziej prawdopodobny.**
- Wariant B – pacjenci z nowotworami niezłośliwymi. Populacja ta zawiera w szczególności chorych ze zmianami, które mogą rozwinąć się w nowotwór złośliwy lub mieć negatywny wpływ na jakość życia pacjentów, a odpowiadają na leczenie produktem Welireg (w szczególności torbiele i łagodne zmiany o charakterze nowotworu zlokalizowane w OUN, narządach wzroku, trzustce itp.). **Wariant ten ma charakter maksymalny, tj liczba pacjentów określona w wariantcie jest prawdopodobnie maksymalną, która będzie korzystała z leczenia ocenianą technologią.**

<sup>4</sup> [https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1) [dostęp: 19.04.2023 r.]

Poniżej przedstawiono oszacowania liczby chorych, którą uwzględniono w dalszym szacowaniu wpływu na budżet. W poniższych obliczeniach przebadano wpływ sezonowości, w tym zweryfikowano wpływ pandemii COVID-19, w związku z czym dane zostały skorygowane o ten aspekt..

**Tabela 15. Populacja chorych z fakomatozami, w tym VHL, którzy mogą skorzystać z terapii lekiem Welireg (obliczenia Agencji)**

| Wyszczególnienie  | 2023   | 2024 | 2025 |
|---|--------|------|------|
| Populacja zastana (koniec 2022)   | 181    |      |      |
| Nowi chorzy z rozpoznaniem Q85.8  | 130    | 137  | 144  |
| Wariant A – nowi chorzy   | 8+6*   | 6    | 7    |
| Wariant B – nowi chorzy   | 27+19* | 20   | 21   |
| * suma liczby pacjentów zastanych oraz rozpoczynających leczenie w danym roku |        |      |      |

### 8.2.3. Dane o skuteczności klinicznej oraz założenia modelu

W celu określenia czasu trwania terapii przyjęto dane dotyczące skuteczności w najdłuższym dostępnym horyzoncie, tj. pochodzące z abstraktu konferencyjnego *Srinivasan 2022*, w szczególności:

- Odpowiedź na leczenie w populacji badanej ogółem – 64%;
- Mediana czasu do uzyskania odpowiedzi – 11,1 mies.
- Mediana czasu trwania odpowiedzi na leczenie – nie osiągnięto.

Ze względu na heterogeniczność wyników w zakresie odpowiedzi na leczenie nie różnicowano pacjentów względem innych schorzeń ocenianych w badaniu *LITESPARK-004*.

Zgodnie z wyżej wskazanymi danymi przyjęto, iż w ciągu ok. roku od rozpoczęcia leczenia 64% pacjentów osiąga odpowiedź na leczenie rozumianą jako co najmniej stabilizacja choroby lub częściowa odpowiedź na leczenie w skali RECIST 1.1, co pozwala na kontynuację terapii ocenianą technologią. Ze względu na brak informacji o czasie trwania odpowiedzi na leczenie (nieosiągnięta mediana czasu trwania odpowiedzi) oraz ze względu na stwierdzenie narastającej odpowiedzi na leczenie względem krótszego follow-up (ORR po 21 mies. wynosiło 49%) przyjęto, iż pacjenci, u których odpowiedź wystąpiła, kontynuują terapię do zakończenia horyzontu analizy.

W celu oceny wpływu na budżet zaprojektowano model przepływu pacjentów w horyzoncie analizy. Zastosowano miesięczny cykl włączania chorych do leczenia, gdzie początkową wartością była liczba chorych zastana na koniec roku 2022. Pacjentów włączano do modelu w sposób równomierny, natomiast przez pierwsze 12 miesięcy zredukowano liczbę chorych o 3%/miesiąc w związku z oczekiwaną odpowiedzią na leczenie. Tym samym uwzględniono potencjalnie liczbę chorych pozostających na leczeniu, co jest zbliżone do danych z abstraktu (62% chorych kontynuowało terapię).

### 8.2.4. Wyniki analizy

#### Wyniki z uwzględnieniem ceny z *Drugs.com*

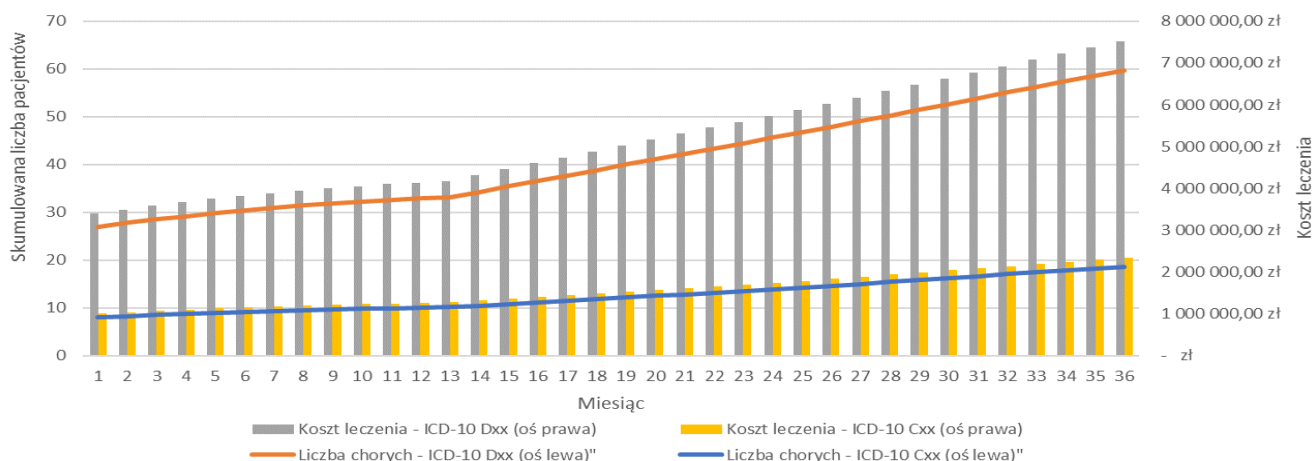
W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wpływu na budżet w horyzoncie do końca 2025 roku wraz z łącznymi wydatkami w analizowanym okresie w obu uwzględnionych wariantach.

**Tabela 16. Zestawienie liczby pacjentów oraz kosztu terapii (opracowanie Agencji)**

| Wyszczególnienie     | Wariant A                     |                  | Wariant B                     |                   |
|----------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|-------------------|
|                      | Średnia liczba osób leczonych | Koszt            | Średnia liczba osób leczonych | Koszt             |
| 2023                 | 9                             | 13 814 613,37 zł | 30                            | 45 846 257,86 zł  |
| 2024                 | 12                            | 18 066 134,20 zł | 39                            | 59 441 441,95 zł  |
| 2025                 | 16                            | 24 754 640,34 zł | 53                            | 80 373 988,96 zł  |
| W horyzoncie analizy | 13                            | 56 635 387,91 zł | 41                            | 185 661 688,77 zł |

Na poniższym wykresie przedstawiono liczbę chorych poddawanych terapii wraz z miesięcznym kosztem terapii w wariantach A i B.





Rysunek 7. Wykres liczby pacjentów stosujących leczenie (oś lewa) oraz miesięcznego kosztu terapii (oś prawa) w wariantach A (pacjenci z ICD-10 Cxx) i B (pacjenci z ICD-10 Dxx) – ceny z Drugs.com (opracowanie Agencji)

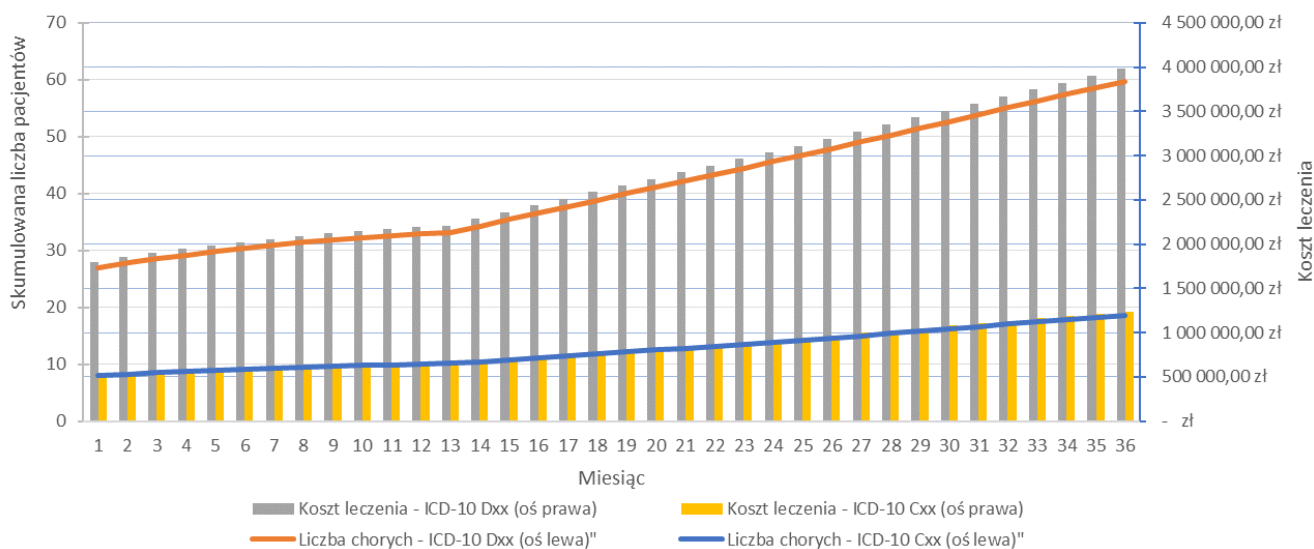
**Wyniki z uwzględnieniem ceny z rynku angielskiego (NHS England).**

W poniższej tabeli przedstawiono oszacowanie wpływu na budżet w horyzoncie do końca 2025 roku wraz z łącznymi wydatkami w analizowanym okresie w obu uwzględnionych wariantach.

Tabela 17. Zestawienie liczby pacjentów oraz kosztu terapii (opracowanie Agencji)

| Wyszczególnienie     | Wariant A                     |                  | Wariant B                     |                  |
|----------------------|-------------------------------|------------------|-------------------------------|------------------|
|                      | Średnia liczba osób leczonych | Koszt            | Średnia liczba osób leczonych | Koszt            |
| 2023                 | 9                             | 7 313 979,46 zł  | 30                            | 24 272 745,04 zł |
| 2024                 | 12                            | 9 564 895,58 zł  | 39                            | 31 470 550,33 zł |
| 2025                 | 16                            | 13 106 044,02 zł | 53                            | 42 553 033,40 zł |
| W horyzoncie analizy | 13                            | 29 984 919,06 zł | 41                            | 98 296 328,77 zł |

Na poniższym wykresie przedstawiono liczbę chorych poddawanych terapii wraz z miesięcznym kosztem terapii w wariantach A i B.



Rysunek 8. Wykres liczby pacjentów stosujących leczenie (oś lewa) oraz miesięcznego kosztu terapii (oś prawa) w wariantach A (pacjenci z ICD-10 Cxx) i B (pacjenci z ICD-10 Dxx) – ceny z NHS England (opracowanie Agencji)

**8.3. Ograniczenia analizy wpływu na budżet**

Przedstawione wyniki oraz ich stabilność uzależnione są od założeń przedstawionych w rozdziale 8.2. niniejszej analizy, w szczególności od oszacowań liczby populacji docelowej, a także wyników analizy klinicznej.

## 9. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 31.03.2023 r., znak: PLD.45340.120.2023.1.KB (data wpływu do AOTMiT 31.01.2023 r.) Minister Zdrowia na podstawie art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r. poz. 2555, z późn. zm.) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego Welireg (belzutifan), tabletki 40 mg, we wskazaniach: zespół von Hippel-Lindau (VHL), zespół von Hippel-Lindau (VHL) w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów

Zgodnie z informacją przekazaną w zleceniu, oceniany produkt leczniczy sprowadzany jest z zagranicy zgodnie z art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2022 r. poz. 2301). Zgodnie z art. 39 ustawy o refundacji, na wniosek świadczeniobiorcy Minister Zdrowia może wydać decyzję o objęciu refundacją sprowadzonego leku. Jest on wtedy wydawany świadczeniobiorcy po wniesieniu opłaty ryczałtowej (3,20 zł) za opakowanie jednostkowe.

Zgodnie z informacją załączoną do zlecenia dotyczącą refundacji ww. produktu leczniczego, liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach oraz liczba pozytywnie rozpatrzonych wniosków wynosi zero.

Z informacji uzupełniających przekazanych przez MZ w dniu 28.04.2023 r. wynika, że dotychczas wpłynęły 2 zapotrzebowania na sprowadzenie z zagranicy produktu leczniczego Welireg – oba dotyczyły 1 pacjenta. Ponadto wpłynął 1 wniosek o wydanie zgody na refundację ww. produktu leczniczego (nierozstrzygnięty). Wniosek ten dotyczy dorosłego pacjenta.

Produkt leczniczy Welireg (belzutifan) nie był dotychczas przedmiotem oceny Agencji.

### Problem zdrowotny

Choroba von Hippela-Lindau (VHL) to zespół rodzinnej predyspozycji do nowotworów związany z różnego rodzaju złośliwymi i łagodnymi guzami, najczęściej siatkówki, mózdzku oraz naczyniakiem zarodkowym rdzenia kręgowego, a także rakiem nerkowokomórkowym (RCC) i guzem chromochłonnym. VHL spowodowana jest wysoce penetrującą mutacją genu VHL (3p25.3), klasycznego genu supresorowego. Większość przypadków rozpoznawanych jest przez mutacje germinalne.

Częstość występowania szacowana jest na 1/53 000 urodzeń, a roczna częstość występowania wynosi 1/36 000 urodzeń. Choroba w równym stopniu dotyka kobiet i mężczyzn. Średni wiek rozpoznania to 26 lat (zakres: od dzieciństwa do 7 dekad życia). Szacuje się, że u ok. 10% pacjentów mutacja występuje *de novo*, tj. w rodzinie choroba nie była wcześniej zdiagnozowana.

Zgodnie z wynikami badania epidemiologicznego przeprowadzonego w latach 2012-2017 (Maher 2022) stwierdzono obciążenie chorobą wynoszące 1,29 os./ 100 tys., natomiast w przypadku uwzględnienia osób potencjalnie narażonych (tj. obecność choroby u jednego z rodziców) wskaźnik wyniósł 1,46 os./ 100 tys.

Rozpoznanie można postawić na podstawie obecności pojedynczego, typowego guza (np. naczyniaka zarodkowego siatkówki lub centralnego układu nerwowego lub raka jasnokomórkowego nerki) oraz wystąpienia przypadku VHL w rodzinie. Jeżeli nie ma historii rodzinnej VHL (około 10-20% przypadków powstaje *de novo*), mnogie guzy (np. dwa naczyniaki zarodkowe lub naczyniak zarodkowy i rak jasnokomórkowy nerki) wymagają dalszego diagnozowania. Wyniki badań krwi, pomiaru wydalania amin katecholowych z moczem, badania moczu oraz cytologii moczu mogą wskazywać na policytemię, guz chromochłonny, zaburzenia funkcji nerek oraz raka jasnokomórkowego nerki. W badaniach obrazowych można wykryć guzy centralnego układu nerwowego, guz chromochłonny, guza worka endolimfatycznego, guzy nerek oraz torbiele nerek i trzustki.

Model dziedziczenia jest autosomalny dominujący. Wskazane jest uzyskanie porady genetycznej.

Najczęściej występującym objawem są naczyniaki zarodkowe siatkówki (wielogniskowe i obustronne w 50% przypadków). Z reguły są bezobjawowe, ale mogą spowodować odklejenie się siatkówki, obrzęk płamki, jaskrę i utratę wzroku. Naczyniaki zarodkowe centralnego układu nerwowego (CUN) są głównym objawem u 40%, a występują ogółem u 60-80% pacjentów. Najczęściej są zlokalizowane w mózdzku, ale także w pniu mózgu i rdzeniu nerwowym. Są łagodne, ale wywołują objawy poprzez ucisk na tkankę nerwową. W mózdzku są najczęściej związane z podwyższonym ciśnieniem wewnątrzczaszkowym, bólami głowy, wymiotami lub ataksją kończyn i tułowia. Często występują wielogniskowe cysty nerek, a ryzyko rozwoju guza nerkowokomórkowego jest bardzo wysokie (70%). U niektórych pacjentów guzy chromochłonne mogą być bezobjawowe, ale mogą także powodować nadciśnienie. Mogą występować torbiele i torbielakogruczolaki najądrzy (u 60% pacjentów płci męskiej), a także torbiele trzustki (u większości pacjentów), natomiast niesekrecyjne guzy wysp trzustkowych występują u mniejszości pacjentów (około 10%). Występowały także guzy

worka endolimfatycznego (ELST) (do 10%), które mogą powodować utratę słuchu. Rzadkie są przyzwójaki głowy i szyi (0,5%). Średnia wieku rozpoznania guzów w VHL jest niższa niż w przypadkach sporadycznych. Odnotowano znaczną zmienność wewnątrzrodzinną.

Leczenie wymaga skoordynowanego, wielodyscyplinarnego podejścia. Podstawą leczenia guzów jest ich chirurgiczne wycięcie. Regularne badania kontrolne powinny być przeprowadzane przez całe życie (okulistyczne, badanie MRI mózgu i brzucha, badania laboratoryjne). Krewni objęci ryzykiem powinni w dzieciństwie zostać włączeni do programu przesiewowego do momentu wykluczenia VHL w molekularnych badaniach genetycznych.

Rokowanie zależne jest od obecności mnogich guzów. Główną przyczyną śmierci jest rak jasnokomórkowy nerki oraz naczyniaki zarodkowe centralnego układu nerwowego. Średnia przewidywana długość życia to 50 lat, jednakże przy regularnych badaniach kontrolnych oraz wczesnym wykryciu i leczeniu guzów zachorowalność i śmiertelność jest obniżona.

### Alternatywne technologie medyczne

W opinii prof. J. Styczyńskiego (Konsultant krajowy w dz. onkologii i hematologii dziecięcej), aktualnie stosowane technologie medyczne w zespole VHL to radioterapia i leczenie operacyjne, natomiast w zespole VHL w przypadku wysokiego ryzyka radioterapii oraz leczenia operacyjnego guzów: sunitynib i sorafenib. Ponadto wg eksperta wnioskowana technologia zastąpi brak aktywnego leczenia, obserwację czy leczenie objawowe.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w leczeniu chorych z VHL zastosowanie mają następujące strategie terapeutyczne:

- resekcje chirurgiczne nowotworów;
- w przypadku zmian w oku - fotokoagulacja laserowa;
- aktywna obserwacja;
- w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki:
  - stopnia 1-2 (Ki <10%) – analogi somatostatyny (np. oktreatyd, lanreotyd),
  - stopnia 2 (Ki 10-20%) – ewerolimus, sunitynib, temozolomid + kapecytabina, streptozotocyn + 5-fluoroacyl,
  - stopnia 3 (Ki >20%) – karboplatyna+etopozyd, temozolomid+kapecytabina
- w przebiegu raka nerkowokomórkowego: pazopanib, sunitynib, kabozantynib, temsylolimus, niwolumab+ipilimumab, aksytynib, niwolumab (mono), sorafenib, ewerolimus.
- guzy chromochłonne – alfablokery, w celu obniżenia ciśnienia krwi + resekcja zmian.

Możliwe jest również stosowanie niestandardowych schematów chemioterapii z zastosowaniem różnych substancji, w tym: pochodne platyny, etopozyd, gemcytabina, doxorubicyna, dakarbazyna, cytarabina, cyklofosfamid.

### Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono dwie wytyczne dotyczące leczenia nowotworów w przebiegu VHL. Europejskie wytyczne ERN GENTURIS z 2022 r. wymieniają belzutifan jako opcję leczenia naczyniaków zarodkowych OUN, guzów nerek oraz guzów neuroendokrynych trzustki. Międzynarodowe wytyczne VHL Alliance z 2022 r. wskazują belzutifan jako najbardziej obiecującą metodę leczenia nowotworów związanych z VHL.

### Rekomendacje refundacyjne

Nie odnaleziono.

### Analiza skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

Wyniki pochodzą z badania jednoramiennego LITESPARK-004 (N=61).

*Jonasch 2021*

Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 21,8 miesiąca (zakres: 20,2 - 30,1), odsetek pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym, u których uzyskano obiektywną odpowiedź, wyniósł 49% (95%CI: 36 - 62). Odpowiedzi obserwowano również u pacjentów ze zmianami w obrębie trzustki (47 z 61 pacjentów [77%]) i naczyniakami zarodkowymi OUN (15 z 50 pacjentów [30%]). Spośród 16 oczu, które można było ocenić u 12 pacjentów z naczyniakami krwionośnymi siatkówki na początku badania, wszyscy (100%) zostali sklasyfikowani jako wykazujący poprawę. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi była niedokrwistość (90% pacjentów) i zmęczenie (66% pacjentów). Siedmiu pacjentów przerwało leczenie: czterech pacjentów dobrowolnie przerwało leczenie, jeden przerwał z powodu zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (zawroty głowy stopnia 1),

jeden przerwał z powodu progresji choroby według oceny badacza, a jeden pacjent zmarł (z powodu ostrych skutków toksycznych fentanylu).

#### *Srinivasan 2022*

W abstrakcie Srinivasan 2022 zamieszczono wyniki dla najdłuższego dostępnego okresu obserwacji. Po medianie okresu obserwacji wynoszącej 37,8 miesiący (zakres: 36,1 – 46,1), 38 z 61 pacjentów (62%) pozostawało w trakcie leczenia; głównymi przyczynami przerwania leczenia była decyzja pacjenta (n=11; 18%) oraz progresja choroby (n=6; 10%).

Spośród 61 pacjentów z RCC ORR wyniósł 64% (95%CI: 50,6-75,8; w tym 4 CR i 35 PR). Mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 5,4+ do 35,8+). Spośród 22 pacjentów z pNET, ORR wyniósł 91% (95%CI: 70,8-98,9; w tym 7 CR i 13 PR); mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 11,0+ do 37,3+). Spośród 50 pacjentów z naczyniakami zarodkowymi OUN ORR wyniósł 44% (95%CI: 30,0-58,7; w tym 4 CR i 18 PR); mediana DOR nie została osiągnięta (zakres: 3,7+ do 38,7+). Spośród 16 ocenianych oczu u 12 pacjentów z naczyniakami zarodkowymi siatkówki, 100% wykazało poprawę.

#### **Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami roczny koszt stosowania leku u jednego pacjenta z uwzględnieniem ceny z portalu Drugs.com wynosi 1 529 927,14 zł. Uwzględnienie ceny z systemu angielskiego obniża wskazany koszt do 810 001,37 zł rocznie.

Zgodnie z przeprowadzonymi oszacowaniami populacji docelowej w wariancie prawdopodobnym wyniesie 9 chorych w roku 2023 natomiast w roku 2025 – 16 osób. W wariancie maksymalnym szacuje się, że liczba chorych, którzy mogliby skorzystać z terapii belzutifanem wynosi 30 osób w roku 2023 do 53 osób w roku 2025.

W horyzoncie analizy (3 lata), dla wariantu prawdopodobnego, łączne obciążenie budżetu wyniesie ok. 30 mln zł. W przypadku wariantu maksymalnego obciążenie budżetu wyniesie ok. 98 mln zł.

Analiza wydatków obarczona jest szeregiem założeń, w szczególności oszacowaniem liczby osób, które mogłyby skorzystać z terapii oraz wynikami analizy klinicznej.

## 10. Źródła

| Badania                   |   |
|---------------------------|---|
| <b>Jonasch 2021</b>       | Jonasch E i in. Belzutifan for Renal Cell Carcinoma in von Hippel-Lindau Disease. <i>N Engl J Med.</i> 2021 Nov 25;385(22):2036-2046. doi: 10.1056/NEJMoa2103425.   |
| <b>Srinivasan 2022</b>    | Srinivasan R, Iliopoulos O, Rathmell WK, et al. LBA69 Belzutifan, a HIF-2a Inhibitor, for von Hippel-Lindau (VHL) disease associated neoplasms: 36 months of follow-up of the phase II. LITESPARK-004 study. <i>Ann Oncol</i> 2022;33:S1433e4.                          |
| Rekomendacje kliniczne    |   |
| <b>ERN GENTURIS 2022</b>  | Binderup MLM i in. von Hippel-Lindau disease: Updated guideline for diagnosis and surveillance. <i>Eur J Med Genet.</i> 2022 Aug;65(8):104538. doi: 10.1016/j.ejmg.2022.104538. Epub 2022 Jun 13.   |
| <b>VHL Alliance 2022</b>  | Laks S i in. Management recommendations for pancreatic manifestations of von Hippel-Lindau disease. <i>Cancer.</i> 2022 Feb 1;128(3):435-446. doi: 10.1002/cncr.33978. Epub 2021 Nov 4.   |
| Pozostałe źródła          |   |
| <b>Cancer.net</b>         | <a href="https://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome">https://www.cancer.net/cancer-types/von-hippel-lindau-syndrome</a> [dostęp: 05.04.2023 r.]   |
| <b>Knoop 2019</b>         | Knoop N, Seidel C, Frydrychowicz C, Meixensberger J. Combined microsurgery and radiotherapy for multiple spinal cord hemangioblastomas with Holocord Syrxin in von Hippel-Lindau Disease: A case report. <i>Journal of Neurological Surgery Reports.</i> 2019;80(04).   |
| <b>Książek 2022</b>       | Książek A, Załuska W, Wysocki WM. Rak nerkowokomórkowy Interna-mały podręcznik <a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.il.14.10">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.il.14.10</a> . [dostęp: 05.04.2023 r.]  |
| <b>Leung 2008</b>         | Leung RS, Biswas SV, Duncan M, Rankin S. Imaging features of von hippel-lindau disease. <i>RadioGraphics.</i> 2008;28(1):65–79.   |
| <b>Maher 2022</b>         | Maher ER, Adlard J, Barwell J, Brady AF, Brennan P, Cook J, et al. Evaluation of tumour surveillance protocols and outcomes in von Hippel-Lindau disease in a National Health Service. <i>British Journal of Cancer.</i> 2022;126(9):1339–45.                           |
| <b>Orphanet</b>           | <a href="https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=892">https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=PL&amp;Expert=892</a> [dostęp: 05.04.2023 r.]   |
| <b>Pan 2017</b>           | Pan J, Jabarkheel R, Huang Y, Ho A, Chang SD. Stereotactic Radiosurgery for central nervous system hemangioblastoma: Systematic review and meta-analysis. <i>Journal of Neuro-Oncology.</i> 2017;137(1):11–22.  |
| <b>Simone 2011</b>        | Simone CB, Lonser RR, Ondos J, Oldfield EH, Camphausen K, Simone NL. Infratentorial craniospinal irradiation for von Hippel-Lindau: A retrospective study supporting a new treatment for patients with CNS Hemangioblastomas. <i>Neuro-Oncology.</i> 2011;13(9):1030–6. |
| <b>SmPC Welireg</b>       | Podsumowanie Charakterystyki Produktu leczniczego „WELIREG 40 mg film-coated tablets” <a href="https://www.medicines.org.uk/emc/product/14126/smpc">https://www.medicines.org.uk/emc/product/14126/smpc</a> [dostęp: 27.04.2023 r.]                                     |
| <b>Ulotka FDA Welireg</b> | Welireg FDA label <a href="https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215383s000lbl.pdf">https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215383s000lbl.pdf</a> [dostęp: 28.04.2023 r.]   |
| <b>Wysocki 2021</b>       | Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, Czech AK, Gronostaj K, et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym — aktualizacja. <i>Onkologia w Praktyce Klinicznej – Edukacja.</i> 2021;7(4): 201-232                                      |

## 11. Załączniki

### 11.1. Strategie wyszukiwania publikacji

**Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 24.04.2023 r.)**

| Nr  | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|-----|--|-----------------|
| #1  | Search: welireg[Title/Abstract] OR belzutifan[Title/Abstract] OR "PT-2977"[Title/Abstract] OR PT2977[Title/Abstract] OR "MK-6482"[Title/Abstract] OR MK6482[Title/Abstract] Sort by: Most Recent | 65              |
| #4  | Search: belzutifan[Supplementary Concept] Sort by: Most Recent   | 14              |
| #5  | Search: #1 or #4 Sort by: Most Recent  | 65              |
| #6  | Search: "Hippel-Lindau"[Title/Abstract] OR VHL[Title/Abstract] Sort by: Most Recent  | 7 762           |
| #7  | Search: "von Hippel-Lindau Disease"[Mesh] Sort by: Most Recent   | 2 779           |
| #8  | Search: #6 or #7 Sort by: Most Recent  | 8 193           |
| #9  | Search: #5 and #8 Sort by: Most Recent   | 40              |
| #10 | Search: #5 and #8 Filters: English, Polish Sort by: Most Recent  | 40              |

**Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (data wyszukiwania: 24.04.2023 r.)**

| Nr | Kwerenda   | Liczba rekordów |
|----|--|-----------------|
| 1  | (welireg or belzutifan or "PT-2977" or PT2977 or "MK-6482" or MK6482).ab,kf,kw,ti.   | 135             |
| 2  | exp belzutifan/  | 203             |
| 3  | 1 or 2   | 235             |
| 4  | ("Hippel-Lindau" or VHL).ab,kf,kw,ti.  | 10 418          |
| 5  | exp von Hippel Lindau disease/   | 4 971           |
| 6  | 4 or 5   | 11 652          |
| 7  | 3 and 6  | 105             |
| 8  | limit 7 to ((english or polish) and (article or article in press or conference abstract or conference paper or "conference review")) | 61              |

**Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data wyszukiwania: 24.04.2023 r.)**

| Nr | Kwerenda  | Liczba rekordów |
|----|---|-----------------|
| #1 | (welireg OR belzutifan OR "PT-2977" OR PT2977 OR "MK-6482" OR MK6482):ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 27              |
| #2 | MeSH descriptor: [] explode all trees   | 0               |
| #3 | #1 or #2  | 27              |

## 11.2. Diagram selekcji badań PRISMA

