



**Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.
w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®)
w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami**

Rekomendacja

Rada Konsultacyjna¹ rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.

Uzasadnienie rekomendacji

W świetle nowych dowodów na efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, pochodzących z rejestru klinicznego, a wskazujących na znaczne wydłużenie przeżycia bez progresji (średnio 8 miesięcy) w porównaniu do obecnie stosowanej terapii, wskazane jest finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej. Jednakże ze względu na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań do takiego leczenia, liczne i ciężkie działania niepożądane oraz niezwykle wysoki koszt terapii, powinna ona być dostępna w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewni odpowiednią jakość opieki nad chorymi, monitorowanie leczenia oraz optymalne wykorzystanie ograniczonych zasobów finansowych.

Tryb przygotowania rekomendacji

Ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-8143-1/MB/09) z dnia 12 lutego 2009r.

Problem zdrowotny

Nowotwory nerki stanowią około 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2005 roku zanotowano około 3900 zachorowań i około 2400 zgonów z powodu raka nerki.

Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających). Rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej.

W związku z rozwojem nieinwazyjnych metod obrazowania u około 25-40% chorych raki nerki rozpoznawane są obecnie w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Klasyczna triada objawów (krwimocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy

¹ Rada Konsultacyjna działa na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia z dnia 30 czerwca 2006 r. w sprawie Agencji Oceny Technologii Medycznych z późniejszymi zmianami.



łędźwiowej) występuje obecnie tylko u 10% chorych. Jednak niemal 1/3 chorych ma w chwili rozpoznania objawowe przerzuty, a u niemal połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania. Do wyleczenia chorych na raka nerki może prowadzić jedynie radykalne leczenie chirurgiczne. U ok. 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu, przy czym średni czas do nawrotu to 17 miesięcy, a miejscem nawrotu są przeważnie płuca. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy. [1,2]

Obecna standardowa terapia

Leczenie systemowe ma ograniczoną wartość i może być rozważane jedynie u chorych w dobrym stanie ogólnym, z niewielką masą nowotworu, z rozsiewem w długim czasie po nefrektomii. W Polsce podstawą terapii systemowej jest immunoterapia, ale nie ma jednoznacznych zaleceń rekomendujących schemat immunoterapii i określających jej optymalne dawki. Wskaźniki odpowiedzi na immunoterapię interferonem-alfa lub interleukiną-2 nie przekraczają 20%, dłuższe przeżycia obserwuje się rzadko, a toksyczność leku jest bardzo znaczna. Do nowych leków, które prawdopodobnie będą stosowane w tym wskazaniu należą wielokinazowy inhibitor angiogenezy – sorafenib, antyangiogenne przeciwciało monoklonalne – bewacyzumab i inhibitor szlaku przekazu sygnałów m-TOR – temsirolimus. [1]

Proponowana terapia

Sunitynib to lek z grupy inhibitorów kinazy białkowo-tyrozynowej. Substancją czynną jest jabłczan sunitynibu, który hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, biorące udział we wzroście nowotworów, w patologicznej angiogenezie i rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami, zmniejszając tym samym rozwój nowotworu. Dodatkowo, hamuje on inne rodzaje receptorów, jak receptory płytkowego czynnika wzrostu, receptory czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego, receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii i innych.

Sunitynib jest lekiem stosowanym doustnie. Zalecana dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełen cykl 6 tygodni. [3]

Stosowanie sunitynibu w uogólnionym (przerzutowym) raku nerkowokomórkowym jest zasadne u chorych, u których:

- wykluczono niekorzystne rokowanie (polegające na występowaniu 3 lub więcej czynników niekorzystnego rokowania: stopień sprawności <80 według klasyfikacji Karnofsky'go, aktywność dehydrogenazy mleczanowej ponad 1,5 razy większa od wartości prawidłowej, stężenie hemoglobiny poniżej wartości prawidłowej, stężenie wapnia >10 mg/dl, niewykonanie nefrektomii);
- stwierdzono prawidłowe wartości wskaźników czynności nerek, wątroby, szpiku i układu krzepnięcia;
- wykluczono przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym;
- wykluczono poważne choroby układu sercowo-naczyniowego. [4]

Skuteczność proponowanej terapii

Prezentowane w poprzednio przedstawionych Radzie wnioskach dowody naukowe dotyczące efektywności klinicznej sunitynibu zostały obecnie wsparte wynikami z rejestru chorych na raka nerkowokomórkowego z przerzutami w kanadyjskiej prowincji British Columbia z okresu styczeń 2000 - wrzesień 2007. Przedstawiono retrospektywne dane z 5-letniego okresu do X.2005 (stosowano IFN α) i 2-letniego okresu do IX.2007 (stosowano sunitynib) obejmujące nieselekcjonowanych chorych z 4,3-milionowej populacji prowincji, u których zastosowano leczenie tylko jednym z leków, wykluczając chorych, którzy otrzymali sunitynib w leczeniu II rzutu. Włączono chorych kwalifikujących się do leczenia IFN α (n=131) lub sunitynibem (n=69) bez ograniczeń ze względu na rokowanie w skali MSKCC (0 – rokowanie korzystne; 3 lub więcej – rokowanie

niekorzystne). Grupy nie różniły się istotnie pod względem wieku, płci, liczby przerzutów i czynników wpływających na rokowanie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,4 mies. (0,9 - 88,6) dla IFN α i 9,9 mies. (1,9 - 33,4) dla sunitynibu. [5]

Analiza rejestru wykazała znaczne wydłużenie przeżycia pacjentów leczonych sunitynibem. Mediana ogólnego przeżycia w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 17,3 miesiący, podczas gdy w grupie leczonej IFN α wyniosła 8,7 miesiąca ($p=0,004$). Jeden rok przeżyło 59,5% chorych leczonych sunitynibem oraz 38,7% pacjentów w grupie IFN α – HR 0,49 (95% CI 0,31 - 0,76; $p=0,001$). [5]

Przeprowadzono również analizę statystyczną median przeżycia w grupach pacjentów o podobnym rokowaniu. W grupie z dobrym rokowaniem nie wykazano istotnej różnicy pomiędzy pacjentami leczonymi sunitynibem a IFN α . Natomiast w grupach o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu, sunitynib okazał się istotnie lepszy – mediany przeżycia całkowitego wyrażone w miesiącach wynosiły 16,8 vs 8,7 ($p=0,0487$) oraz 10,7 vs 4,1 ($p=0,0329$), odpowiednio dla grupy z pośrednim i niekorzystnym rokowaniem. [5]

Bezpieczeństwo terapii

Sutent jest lekiem wysoce toksycznym i w czasie jego stosowania niemalże wszyscy pacjenci (96%) są narażeni na działania niepożądane. Bardzo często lub często mogą wystąpić zaburzenia funkcji każdego z układów organizmu, ze szczególnym uwzględnieniem uszkodzenia hematopoezy i układu sercowo-naczyniowego. Do charakterystycznych działań niepożądanych Sutentu należą objawy skórne, jak wysypki, przebarwienia, rumień itp. [3]

Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika

Leczenie sunitynibem wiąże się z dodatkowym kosztem około 86 tys. złotych w stosunku do immunoterapii. Wskaźniki farmakoekonomiczne wielokrotnie przekraczają ogólnie akceptowane poziomy opłacalności. ICER/rok życia bez progresji wynosi ponad 200 tysięcy złotych, ICER/zyskany rok życia - 783 tysięcy złotych, ICUR - 615 tysięcy złotych. Zakładając objęcie leczeniem 200 pacjentów rocznie, przyrost wydatków płatnika publicznego może wynieść 6,5-10 milionów złotych rocznie, na co składają się koszty leku oraz koszty opieki nad chorymi.

Angielski NICE postanowił wyłączyć Sutent z analizy 4 leków stosowanych w przerzutowym raku nerki i zarekomendował go jako jedyny z analizowanych preparatów. [2] Australijski PBAC i kanadyjski CADTH nie rekomendują finansowania sunitynibu ze środków publicznych.

Piśmiennictwo:

1. Stelmach A, Borówka A (red). Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak nerki. W: Krzakowski M i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007;3 (supl C):288. Via Medica, Warszawa 2007.
2. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Final appraisal determination. NICE February 2009.
3. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent®.
4. Stanowisko eksperckie Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej prof. M. Krzakowskiego.
5. Heng DY, Chi KN, Murray N, et al. A Population-based Study Evaluating the Impact of Sunitinib on Overall Survival in the Treatment of Patients With Metastatic Renal Cell Cancer. Cancer 2009;115:776–83.