



**Uchwała nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.  
w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®)  
w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami**

### **Rekomendacja**

Rada Konsultacyjna<sup>1</sup> rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.

### **Uzasadnienie rekomendacji**

Rada Konsultacyjna rozpatrywała wniosek o finansowanie sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach programu terapeutycznego w kwietniu 2008. Od czasu wydania tej rekomendacji nie opublikowano wyników nowych badań dotyczących zastosowania sunitynibu w tym wskazaniu.

Sunitynib ma udowodniony wpływ na przeżycie bez progresji i najprawdopodobniej również na przeżycie całkowite w raku nerki, ale koszt uzyskania tych efektów zdrowotnych w Polsce jest bardzo wysoki i wielokrotnie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO<sup>2</sup>.

Przedstawione w złożonym powtórnie wniosku doniesienia konferencyjne nie mogą być podstawą do wiarygodnych analiz i zmiany rekomendacji.

### **Tryb przygotowania rekomendacji**

Ponowna ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia (MZ-PL-460-5227-87/JO/08) z dnia 05.08.2008 r., na podstawie wniosku o uruchomienie programu terapeutycznego złożonego w Narodowym Funduszu Zdrowia.

### **Problem zdrowotny**

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W 2005 r. zanotowano ok. 3900 zachorowań i ok. 2400 zgonów z powodu raka nerki [1].

Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o histologiczne badanie usuniętego nowotworu. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak

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

<sup>2</sup> Zgodnie z rekomendacjami Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) zastosowanymi w analizach WHO-CHOICE i ustaleniami Rady Konsultacyjnej z posiedzenia 24 stycznia 2008 r. próg kosztów efektywności dla Polski (czyli koszt uzyskania QALY powyżej którego dana technologia najprawdopodobniej zostanie uznana za nieefektywną kosztowo) obliczony na podstawie najbardziej aktualnych dostępnych danych makroekonomicznych (PKB i liczba ludności z 2006 r.) wynosi 83 239 PLN/QALY (3x PKB *per capita*). Za technologie wysoce efektywne kosztowo można by uznać te, dla których koszt uzyskania QALY wynosi mniej niż 27 746 PLN (1x PKB *per capita*), zaś pozostałe należałoby uznać za efektywne kosztowo.



brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających). Rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej [2].

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 (krwiomocz, ból i wyczuwalny guz w okolicy lędźwiowej) 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 [2].

Do wyleczenia chorych na raka nerki może prowadzić jedynie radykalne leczenie chirurgiczne. U około 21% chorych po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu choroby, przy czym średni czas do nawrotu wynosi 17 miesięcy, a najczęstszą postacią nawrotu są przerzuty do płuc [3]. Mediana czasu przeżycia chorych z przerzutowym rakiem nerki wynosi 6-12 miesięcy [4].

### **Obecna standardowa terapia**

Obecnie stosuje się immunoterapię z udziałem interferonu  $\alpha$ -2b [5] lub interleukiny 2 [6].

### **Proponowana terapia**

Sunitynib jest inhibitorem kinazy białkowo-tyrozynowej, stosowanym doustnie. Zalecana dawka wynosi 50 mg raz na dobę przez 4 kolejne tygodnie, po czym następuje dwutygodniowa przerwa (schemat 4/2), co stanowi pełny cykl 6 tygodni [7].

Substancją czynną jest jabłczan sunitynibu, który hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (RTK) biorące udział we wzroście nowotworów, w patologicznej angiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami, zmniejszając tym samym nasilenie wymienionych zjawisk. Lek hamuje dodatkowo inne rodzaje receptorów, jak receptory płytkowego czynnika wzrostu, receptory czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego, receptory czynnika stymulującego powstawanie kolonii i innych [7].

### **Skuteczność proponowanej terapii**

Efektywność kliniczną oceniono w analizie wnioskodawcy [6] na podstawie analizy częściowej (*interim analysis*) jedynego dostępnego randomizowanego badania klinicznego z zaślepioną oceną wyników o wysokim poziomie wiarygodności. Pozostałe dostępne badania nie są próbami klinicznymi z grupą kontrolną. W analizowanym badaniu porównywano sunitynib z interferonem alfa. Wyniki dotyczą planowej analizy częściowej przy medianie czasu leczenia sunitynibem 6 miesięcy (1-15 miesięcy) i leczenia interferonem przez 4 miesiące (1-13 miesięcy). Mediana czasu przeżycia bez progresji choroby wynosiła 11 miesięcy dla sunitynibu i 5 miesięcy dla interferonu alfa [HR = 0,42; (95%CI 0,32 do 0,54)  $p < 0,001$ ]. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi guza na leczenie wg RECIST wynosił 31% (95%CI 26 do 36) dla sunitynibu i 6% (95%CI 4 do 9;  $p < 0,001$ ) dla interferonu alfa. Wpływ sunitynibu na ogólny czas przeżycia był niemożliwy do oceny na tym etapie badania ze względu na nieosiągnięcie mediany ogólnego czasu przeżycia w żadnej z grup [8].

### **Bezpieczeństwo terapii**

W oparciu o analizę wnioskodawcy wykazano, że do najczęstszych działań niepożądanych sunitynibu należą: hiperlipazemia (16%), neutropenia (11%), trombocytopenia (8%), nadciśnienie tętnicze (8%) [6,8]. Według innych źródeł niewydolność serca może występować u 15% [9], nadciśnienie u 21,6%, a nadciśnienie wysokiego stopnia u 6,8% leczonych sunitynibem [10].

### **Koszty terapii i wpływ na budżet płatnika**

W analizie kosztów efektywności przedstawionej przez producenta uzyskanie dodatkowego roku życia wolnego od progresji choroby w 10-letnim horyzoncie czasowym przy podawaniu Sutentu®

zamiast interferonu alfa wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości ponad 210 tysięcy zł [11].

Obliczony przez analityków AOTM, na podstawie danych zawartych w analizie przedstawionej przez producenta [11], koszt uzyskania dodatkowego roku życia wyniósłby ponad 780 tys. zł, a koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego (QALY) o jakość, w 10-letnim horyzoncie czasowym, przy zastąpieniu interferonu alfa Sutentem<sup>®</sup>, wynosi ponad 615 tys. zł.

Analiza wpływu na budżet przedstawiona przez wnioskodawcę szacuje dodatkowy koszt zastąpienia obecnego leczenia zaawansowanego raka nerki preparatem Sutent<sup>®</sup> dla grupy 200 chorych na 6,5 mln. zł rocznie, zaś analiza wrażliwości szacuje możliwy zakres tych kosztów na 2,9 – 10 mln. zł rocznie [11].

### **Dodatkowe uwagi i zalecenia Rady**

Ponowne rozpatrzenie zasadności finansowania ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami mogłoby nastąpić po opublikowaniu wyników kontrolowanych badań potwierdzających skuteczność leku również w odniesieniu do przeżycia całkowitego oraz po przeprowadzeniu wiarygodnych analiz efektywności kosztowej.

### **Piśmiennictwo:**

1. Krajowy Rejestr Nowotworów <http://85.128.14.124/krn/index.asp>.
2. Stelmach A, Borówka A (red). Nowotwory układu moczowo-płciowego. Rak nerki. W: Krzakowski i wsp (red). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Onkologia w Praktyce Klinicznej 2007;3 (supl C):288. Via Medica, Warszawa 2007.
3. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. Report commissioned by: NHS R&D HTA Programme, on behalf of: NICE, produced by: Peninsula Technology Assessment Group (PenTAG), Peninsula College of Medicine and Dentistry, Universities of Exeter and Plymouth. Aug 7th, 2008 (wg stanu na 26.08.08) <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=41488>.
4. Sunitinib 12.5mg, 25mg, 50mg capsules (Sutant<sup>®</sup>) No. (384/07), Scottish Medicines Consortium, 8 June 2007 (wg stanu na 26.08.08) <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5197.html>.
5. Stanowisko eksperckie konsultanta krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. M. Krzakowskiego z 5.09.2008.
6. Niewada M, Macioch T, Golicki D. Sunitynib w terapii zaawansowanego raka nerki z przerzutami (mRCC). Analiza efektywności klinicznej. Warszawa, styczeń 2007.
7. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent (<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/sutant/H-687-Pl-pl.pdf>).
8. Motzer et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med. 2007;356(2):115-24.
9. Telli ML, Witteles RM, Fisher GA, Srinivas S. Cardiotoxicity associated with the cancer therapeutic agent sunitinib malate. ASCO, 2008 Genitourinary Cancers Symposium. Feb 16, 2008; San Francisco. Abstract 351 [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=54&abstractID=20439](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=54&abstractID=20439) (sierpień 2008).
10. Zhu X, Stergiopoulos K, Wu S. Risk of hypertension and renal dysfunction with an angiogenesis inhibitor sunitinib: systematic review and meta-analysis. Acta Oncol. 2008 Aug 27:1-9. [Epub ahead of print] (abstrakt) (wrzesień 2008) <http://www.informaworld.com/smpp/content~content=a901961277~db=all~order=pubdate>.
11. Niewada M, Macioch T. Sunitynib w terapii zaawansowanego raka nerki z przerzutami (mRCC). Analiza kosztów-efektywności. Aktualizacja: Warszawa, czerwiec 2008.
12. Niewada M, Macioch T. Analiza wpływu leczenia zaawansowanego raka nerki preparatem Sutent<sup>®</sup> na system ochrony zdrowia. Warszawa, czerwiec-lipiec 2008.