



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Sunitynib [Sutent®] w programie terapeutycznym  
leczenia raka nerkowo-komórkowego**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0429

Warszawa, czerwiec 2011

W przygotowaniu oceny raportu ws. oceny leku lub wyrobu medycznego udział wzięli pracownicy Działu Raportów i Oceny Raportów Wydziału Oceny Technologii Medycznych AOTM: [REDACTED].

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac występowało o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDACTED]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska są wyboldowane. Wszyscy eksperci przedstawili Deklarację Konfliktu Interesów.

Następujący eksperci zadeklarowali brak konfliktu interesów.

[REDACTED]

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT/Prezes AOTM opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

[REDACTED]

W analizie wykorzystano też opinię **Prezesa NFZ** z dnia 06.06.2011 roku dotyczącą programu terapeutycznego leczenia raka nerki w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych (zgodnie z art. 31c ust. 3 pkt. 2 Ustawy).

Zastosowane skróty:

ASCO	American Society of Clinical Oncology
ATE	incydenty zakrzepowo-zatorowe, arterial thromboembolic events
CT	tomografia komputerowa
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EQ-5D	Kwestionariusz EuroQOL
FACIT	fatigue Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy General
FKSI	FACT-Kidney Symptom Index
GIST	Gastrointestinal Stromal Tumours
HIF- $\alpha$	indukowany hipoksją czynnik alfa (Hypoxia-inducible Factor alfa)
HIF- $\beta$	indukowany hipoksją czynnik beta (Hypoxia-inducible Factor beta)
HR	hazard względny (Hazard ratio)
IFN- $\alpha$	Interferon alfa
IKT	inhibitor kinazy tyrozynowej
IL-2	Interleukina 2
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem (Intention-To-Treat)
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH	dehydrogenaza mleczanowa
LVEF	frakcja wyrzutowa lewej komory (Left Ventricular Ejection Fraction)
mRCC	rak nerki z przerzutami (metastatic Renal Cell Cancer)
MSKCC	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
NCI-CTC	Common Toxicity Criteria of the National Cancer Institute
NCI-CTCAE	National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0
PDGF	plytkopochodny czynnik wzrostu (Platelet-derived Growth Factor)
PFS	przeżycie bez progresji choroby (Progression-Free Survival)
RCC	rak nerkowo komórkowy (Renal cell carcinoma)
RECIST	Response Evaluation Criteria In Solid Tumours
RTC	randomizowane, kontrolowane badanie (Randomized Controlled Trial)

---

TKI	tyrosine kinase inhibitors
VEGF	czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (Vascular Endothelial Growth Factor)
VHL	gen von Hippel Lindaud
Ustawa	Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2.	Problem decyzyjny .....	8
2.1.	Problem zdrowotny .....	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia .....	10
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej.....	10
2.2.1.	Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych.....	16
2.2.2.	Znaczenie dla zdrowia obywateli.....	16
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	16
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory .....	17
2.3.1.	Interwencje .....	17
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	18
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	18
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wniosek.....	18
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	18
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	19
2.3.2.	Komparatory .....	19
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach .....	19
2.3.2.2.	Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję .....	19
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce.....	20
2.3.2.4.	Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce.....	20
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce .....	20
3.	.....	23
3.1.	.....	23
3.2.	.....	24
3.3.	.....	24
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	29
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	29
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych .....	30
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	31
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce .....	31
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	31
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1.	Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo .....	33
6.1.1.	Kompletność dowodów naukowych .....	33
6.1.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	33
6.1.3.	Wyniki .....	33
6.1.3.1.	Efektywność kliniczna.....	33
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu .....	33

---

6.1.3.1.2.	Informacje z innych źródeł .....	34
6.1.3.2.	Bezpieczeństwo .....	37
6.1.3.2.1.	Informacje z raportu .....	37
6.1.3.2.2.	Informacje z innych źródeł .....	38
6.2.	Efektywność ekonomiczna .....	43
6.2.1.	Kompletność dowodów naukowych .....	43
6.2.2.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	44
6.2.3.	Wyniki .....	44
6.2.3.1.	Informacje z raportu .....	44
6.2.3.2.	Informacje z innych źródeł .....	44
6.3.	Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia .....	46
6.3.1.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	46
6.3.2.	Wyniki .....	47
6.3.2.1.	Informacje z raportu .....	47
6.3.2.2.	Informacje z innych źródeł .....	47
6.3.3.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne .....	49
7.	Podsumowanie .....	50
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę .....	50
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich .....	50
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej .....	50
8.	Załączniki .....	53

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

14.09.2010	MZ-PLE-460-8365-320/GB/10	oraz
23.11.2010	MZ-PLE-460-8365-353/GB/10	

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Program terapeutyczny leczenia raka nerkowo-komórkowego.

Typ zlecenia:

x o zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji – na podstawie art. 31a-c Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- x programów zdrowotnych
  - x w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Wnioskowana technologia medyczna:

Sunitynib (Sutent®)

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Rak nerkowo-komórkowy.

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Producent: PFIZER ITALIA S.R.I., WŁOCHY

Podmiot odpowiedzialny: PFIZER LIMITED, WIELKA BRYTANIA

---

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Technologie stosowane w immunoterapii raka nerki

Interferon alfa (Roferon A)<sup>1</sup> F.Hoffmann La Roche Ltd, Szwajcaria; IFN $\alpha$  2a – rekombinowany

Interferon alfa (Alfaferone)<sup>2</sup> Alfa Wassermann S.P.A. Włochy

Interleukina 2 (aldesleukinum, IL-2) (Proleukin), Chiron BV, Holandia

Technologie celowane stosowane w raku nerki (poza sunitynibem)

Sorafenib (Nexavar) Bayer HealthCare AG, Niemcy

Pazopanib (Votrien) Glaxo Group Ltd, Wielka Brytania

Bewacizumab (Avastin) Roche Ltd, Wielka Brytania

Temsirolimus (Torisel) Wyeth Europa Ltd, Wielka Brytania

Ewerolimus (Afinitor) Novartis Europharm Limited, Wielka Brytania

---

---

<sup>1,2</sup> Sposób dawkowania interferonu w ramach nowego programu terapeutycznego leczenia raka nerki wskazuje na Roferon A – patrz stanowisko Prezesa NFZ z 06.06.2011 [AW-38]

## 2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny dotyczy zlecenia przez Ministra Zdrowia w dniu 13 września 2010 r. przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych (program terapeutyczny leczenia raka nerki preparatem **sunitinib (Sutent®)**), a **następnie zakwalifikowania** przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej, jako świadczenia gwarantowanego do nowotworzonego programu terapeutycznego leczenia raka nerki, obejmującego dodatkowo terapię interferonem-alfa-2a, pazopanib'em oraz sorafenib'em. Niniejsza analiza dotyczy pierwszego ze zleceń, tj. usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej jako świadczenia gwarantowanego w zakresie programu terapeutycznego leczenia raka nerki.

Temat dotyczący zasadności finansowania preparatu sunitinib w leczeniu raka nerki przedstawiany jest Radzie Konsultacyjnej **po raz czwarty**. Dotychczas Rada Konsultacyjna wydała następujące rekomendacje dotyczące zasadności finansowania preparatu sunitinib w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami:

data uchwały/stanowiska	rekomendacja	uwagi
01.04.2008	negatywna	[redacted]
28.10.2008	negatywna	[redacted]
02.03.2009	pozytywna	[redacted]

Źródło: AW-32, AW-33, AW-34

[redacted]  
 Obecna analiza weryfikacyjna (IV) dotyczy tych samych analiz HTA i została rozszerzona o wyniki wyszukiwania własnego doniesień naukowych opublikowanych po dacie wyszukiwania dowodów naukowych włączonych do przesłanej uprzednio analizy efektywności klinicznej [redacted] oraz o wyniki badań dodatkowo dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. W przypadku analizy ekonomicznej i wpływu na system ochrony zdrowia, pomimo wystąpienia Agencji do podmiotu odpowiedzialnego, [redacted]

Obecne zlecenia Ministra Zdrowia dotyczące preparatu sunitinib odnoszą się do ewentualnego usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych i umieszczenia go w nowotworzonym programie terapeutycznym leczenia raka nerki.



## 2.1. Problem zdrowotny

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

Nowotwory nerki stanowią ok. 3% wszystkich nowotworów złośliwych u dorosłych w Polsce. W 2008 r. zanotowano 4164 zachorowań (2469 u mężczyzn, 1695 u kobiet) i 2563 zgonów (1574 mężczyzn, 989 kobiet) z powodu raka nerki. Rozpoznanie raka nerki ustalane jest w oparciu o badanie histologiczne. Ponad 80% nowotworów nerki stanowią raki nerkowokomórkowe (rak jasnokomórkowy, rak brodawkowaty, rak chromofobny, rak z przewodów wyprowadzających), rzadziej rozpoznawane są raki przejściowokomórkowe miedniczki nerkowej.

U około 25-40% chorych rak nerki rozpoznawany jest w okresie bezobjawowym na podstawie przypadkowo wykonanego badania obrazowego. Niemal u 1/3 chorych w chwili rozpoznania stwierdza się objawowe przerzuty, a u prawie połowy chorych dochodzi do rozsiewu w ciągu roku od rozpoznania. Obserwowany trend w kierunku poprawy przeżycia chorych jest wyraźnie związany z niższymi stopniami zaawansowania (50–90% przeżyć 5-letnich w przypadku choroby ograniczonej miejscowo, natomiast w grupie z przerzutami odległymi 0–13%).

Zidentyfikowano niektóre czynniki etiologiczne związane z większym ryzykiem rozwoju raka nerki, do których zalicza się palenie tytoniu, otyłość (zwłaszcza u kobiet), obciążenie genetyczne, zespół von Hippel–Lindau (VHL) oraz ekspozycja na garbniki, produkty ropy naftowej i jej pochodnych, metale ciężkie (np. kadm) i trójchloroetylen, a także zwyrodnienie wielotorbielowate nerek w przebiegu ich przewlekłej niewydolności.

Klasyfikację zaawansowania klinicznego odzwierciedla klasyfikacja TNM z 2002 roku, natomiast stopień zaawansowania klinicznego ocenia się na podstawie kryteriów zaproponowanych przez Robsona w 1969 roku.

Wyleczenie chorych na raka nerki jest możliwe na drodze radykalnego leczenia chirurgicznego. Wyleczalność zależy od stopnia zaawansowania choroby. Standardowym postępowaniem jest radykalna nefrektomia. Leczenie oszczędzające (resekcja samej zmiany z pozostawieniem zdrowego miąższu nerki) można rozważać w przypadku guza o średnicy poniżej 4 cm, nowotworu jedynej nerki lub jedynej czynnej nerki. Zaleca się wykonywanie adrenalectomii (szczególnie w przypadku raka górnej części lub całej nerki), natomiast znaczenie limfadenektomii (poza jej wartością diagnostyczną) dla przeżycia chorych nie jest jednoznaczne. Nefrektomię paliatywną można proponować chorym w przypadku uciążliwych objawów (masywny krwiomocz, bóle, zespoły uciskowe) lub w ramach pierwszego etapu skojarzonego leczenia przed wdrożeniem immunochemioterapii. W przypadku pierwotnej obecności pojedynczego przerzutu (możliwego do wycięcia) można rozważać nefrektomię i chirurgiczne usunięcie przerzutu. U 20–50% po radykalnym leczeniu chirurgicznym dochodzi do nawrotu nowotworu (zwykle w ciągu 3 lat po nefrektomii), najczęściej w postaci przerzutów do płuc. Radioterapia uzupełniająca nie znalazła rutynowego zastosowania u chorych na raka nerkowokomórkowego. Wykorzystuje się ją w ramach postępowania paliatywnego (lokalne napromienienie w bólu kostnym niereagującym na postępowanie farmakologiczne lub w zagrożeniu złamaniem patologicznym).

### Leczenie w stadium zaawansowanym

Farmakologiczne leczenie raka nerki w stadium zaawansowanym można rozważać przede wszystkim w przypadku, gdy:

- nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefektomia);
- rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego;
- wydolność ważnych układów jest zachowana i utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności;
- istnieje możliwość oceny odpowiedzi na leczenie.

Rutynowe stosowanie konwencjonalnej chemioterapii nie jest celowe wobec niskich wskaźników odpowiedzi w przypadku stosowania pojedynczych leków lub wielolekowych schematów oraz wskaźników przeżycia, które są podobne do uzyskiwanych podczas postępowania objawowego. Chemioterapia jest wskazana jedynie w przypadku szczególnych typów histologicznych raka nerkowokomórkowego (rak kanalika zbiorczego i rak mięsakowaty).

Częstsze występowanie raka nerkowokomórkowego u osób z immunodeficytem oraz długoletni przebieg naturalny i samoistne regresje nowotworu u niektórych chorych uzasadniają próby immunoterapii. Klinicznej wartości immunoterapii (interferon  $\alpha$ -2a i/lub interleukina-2) oraz immunochemioterapii jednak nie udowodniono — wskaźniki odpowiedzi nie przekraczają 20% (w tym całkowita odpowiedź — 2–5%), dłuższe przeżycia wolne od choroby są rzadkie, a działania niepożądane występują często i niejednokrotnie są nasilone, co jest przyczyną przerwania leczenia u znacznej części chorych. Obecne zalecenia uzasadniają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2a jedynie u bardzo ograniczonej grupy pacjentów.

Nowe możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą:

- leki antyangiogenne - wielokinazowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib i sorafenib) i monoklonalne przeciwciała anti-VEGF (bewacyzumab);
- inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsirolimus).

Nadal nie istnieją jednak obiektywne czynniki predykcyjne o potwierdzonej wartości w przypadku terapii ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC. Należy podkreślić, że także kryteria prognostyczne według MSKCC zostały stworzone w okresie stosowania immunoterapii i chemioterapii, a ich wykorzystanie w odniesieniu do leczenia ukierunkowanego molekularnie nie jest optymalne. Niezbędne staje się opracowanie nowych kryteriów prognostycznych na podstawie czynników demograficzno-klinicznych oraz w przyszłości również genetycznych i molekularnych. Istotnym zagadnieniem klinicznym pozostaje również odmienny

profil działań niepożądanych związanych ze stosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie, który wymusza ściśle nadzorowanie przebiegu terapii oraz odpowiednią profilaktykę i leczenie powikłań.

W praktyce klinicznej u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego należy zawsze rozważyć możliwość chirurgicznego leczenia paliatywnego, a także radioterapii i postępowania objawowego. Wycięcie przerzutów (płuca, mózg, kości) jest możliwe w przypadku ograniczonej liczby zmian w jednym narządzie i długiego okresu od nefrektomii. W przypadku planowanej immunoterapii u chorych z pierwotnym rozsiewem zaleca się wykonanie nefrektomii, co poprawia skuteczność leczenia. Decyzja o zastosowaniu immunoterapii lub leków antyangiogennych (sunitynib, bewacyzumab, sorafenib) oraz temsirolimusu powinna uwzględniać ocenę ryzyka powikłań i przeciwwskazania internistyczne oraz wysoki koszt leczenia. W miarę możliwości wskazane jest leczenie w ramach badań kontrolowanych.

Źródło: AW-1, AW-2, AW-3 oraz Krajowy Rejestr Nowotworów (<http://epid.coi.waw.pl/krm/>)

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

- x przedwczesnego zgonu
- x niezdolności do samodzielnej egzystencji w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- x niezdolności do pracy w rozumieniu przepisów o emeryturach i rentach z Funduszu Ubezpieczeń Społecznych
- x przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- x obniżenia jakości życia

Źródło: AW-8

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Przedmiotowe zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych (program terapeutyczny leczenia raka nerki preparatem *sunitinib* (Sutent®)), a następnie zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej, jako świadczenia gwarantowanego do nowotworzonego programu terapeutycznego leczenia raka nerki, obejmującego dodatkowo terapie interferonem-alfa-2a, pazopanib'em oraz sorafenib'em.

**Pełna treść obu programów terapeutycznych zamieszczona została jako załączniki do niniejszego raportu (załącznik AW-4 i AW-5).**

Poniżej przedstawiono zestawienie różnic i podobieństw obu programów terapeutycznych.

Tabela. Porównanie programu leczenia raka nerki (ICD-10 C 64) z 2010 roku i obecnej propozycji NFZ

Program	Leczenia raka nerki (2010)	Nowy program leczenia raka nerki (2011) <sup>3</sup>
Nazwa programu	Leczenie raka nerki	Leczenie raka nerkowo-komórkowego
Leki stosowane w programie	Sunitinib (IKT)	Sunitinib (IKT) w I linii Sorafenib (IKT) w II linii (po niepowodzeniu IFN-a) Pazopanib (IKT) w I i II linii Interferon-alfa-2a w I linii
Cel programu:	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wydłużenie czasu przeżycia chorych na raka nerki zaawansowanego i/lub z przerzutami.</li> <li>Wydłużenie czasu do nawrotu lub progresji choroby.</li> <li>Poprawa jakości życia chorych</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.</li> <li>Wydłużenie czasu przeżycia do wystąpienia nawrotu lub progresji choroby.</li> <li>Poprawa jakości życia.</li> </ol>
Opis problemu medycznego	25-50 % chorych w momencie rozpoznania pierwotnego choroby jest w stadium rozsianym	W chwili rozpoznania u około 30 % chorych stwierdza się obecność przerzutów odległych lub znaczne zaawansowanie miejscowe
Wybór postępowania zależny od		Rokowania na podstawie klasyfikacji MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)
<b>Sunitynib</b>		
Kryteria włączenia do programu	<ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki potwierdzone badaniem histopatologicznym z materiału operacyjnego, biopsji guza nerki lub ogniska przerzutowego,</li> <li>nowotwór w stadium zaawansowanym (pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu), który nie był wcześniej poddawany farmakologicznemu leczeniu (immunoterapia, chemioterapia lub wielokinazowe inhibitory) i w przypadku pierwotnego uogólnienia kwalifikuje się do wykonania nefrektomii,</li> <li>wykonanie nefrektomii,</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>rozpoznanie histologiczne RCC jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (&gt;60%) komponentem jasnokomórkowym – udokumentowane</li> <li>zaawansowanie – pierwotne uogólnienie lub nawrót po pierwotnym leczeniu chirurgicznym</li> <li>wcześniejsze farmakologiczne leczenie RCC – wykluczone</li> </ol>

<sup>3</sup> W brzmieniu na dzień 23.11.2010

	<p>4) stwierdzenie przerzutów w narządach,</p> <p>5) zmiany możliwe do obiektywnej oceny w badaniach obrazowych metodą tomografii komputerowej (TK) lub rezonansu magnetycznego (MR); w przypadku zmian w układzie kostnym konieczne potwierdzenie badaniem obrazowym,</p> <p>6) stan sprawności 0-1 według skali WHO,</p> <p>7) wykluczenie ciąży,</p> <p>8) korzystne lub pośrednie rokowanie wg skali <b>MSKCC</b> (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center), tj. świadczeniobiorcy, u których występują nie więcej niż 2 niżej wymienione czynniki rokownicze:</p> <p>a) wskaźnik wydolności wg skali Karnofsky'ego mniejszy od 80,</p> <p>b) stężenie skorygowanego wapnia w surowicy równe lub większe od 10 mg/dl,</p> <p>c) poziom dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) w surowicy wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy,</p> <p>d) czas od rozpoznania choroby do rozpoczęcia leczenia krótszy niż rok.</p> <p>9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie podstawowych badań laboratoryjnych krwi (do interpretacji lekarza prowadzącego):</p> <p>a) wyniki badań czynności wątroby:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- stężenie całkowitej bilirubiny nie przekraczające 2-krotnie górnej granicy normy (z wyjątkiem pacjentów z zespołem Gilberta),</li> <li>- aktywność transaminaz (alaninowej i asparaginowej) w surowicy nie przekraczające 5-krotnie górnej granicy normy),</li> </ul> <p>b) stężenie kreatyniny nie przekraczające 2-krotnie górnej granicy normy,</p>	<p>4) nefrektomia – wykonana</p> <p>5) narządowe przerzuty – udokumentowane</p> <p>6) Przerzuty w ośrodkowym układzie nerwowym – nieobecne (dopuszczalny stan po wcześniejszym usunięciu przerzutów)</p> <p>7) obiektywna ocena zmian w badaniach komputerowej tomografii (KT) lub magnetycznego rezonansu (MR) – możliwa z zastrzeżeniem konieczności potwierdzenia konwencjonalną rentgenografią (RTG) lub MR zmian w układzie kostnym</p> <p>8) ciąża lub karmienie piersią – wykluczone</p> <p>9) rokowanie według skali <b>MSKCC</b> – korzystne lub pośrednie</p> <p>10) stan sprawności – 80-100 według skali Karnofsky'ego</p> <p>11) wydolność narządowa określona na podstawie podstawowych badań laboratoryjnych krwi – zachowana:</p> <p>a) Wyniki badań czynności wątroby</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bil. całkow. - <math>\leq 2</math> x górna granica normy **</li> <li>Aspat, Alat - <math>\leq 5</math> x górna granica normy</li> </ul> <p>b) Stężenie kreatyniny - <math>\leq 2</math> x górna granica normy</p>
--	---	---

	<p>c) wyniki badania morfologii krwi z rozmazem:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- liczba płytek krwi <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math>,</li> <li>- liczba bezwzględna neutrofilów <math>\geq 1500/\text{mm}^3</math>,</li> <li>- poziom hemoglobiny <math>\geq 9,5\ \text{g/dl}</math>.</li> </ul>	<p>c) Morfologia z rozmazem: Plt - <math>\geq 100\ 000/\text{mm}^3</math> Neutrofile - <math>\geq 1\ 500/\text{mm}^3</math> Hb - <math>\geq 9,5\ \text{g/dl}</math></p> <p>d) Czynność tarczycy – prawidłowa (nieobecność niewyrównanego zaburzenia czynności tarczycy)</p> <p>e) Niekontrolowane choroby układu sercowo-naczyniowego - nieobecne</p> <p>12) występowanie innych nowotworów złośliwych (wyjątek – przedinwazyjny rak szyjki macicy i podstawnokomórkowy) - wykluczone</p>
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,</li> <li>2) nawracająca, nie akceptowalna toksyczność &gt; 3 stopnia według skali WHO,</li> <li>3) stan sprawności 2 lub więcej według skali WHO,</li> <li>4) udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku,</li> <li>5) kliniczne objawy przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego ujawnione w trakcie leczenia – konieczne potwierdzenie obecności przerzutów metodą tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego,</li> <li>6) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) wystąpienie objawów nadwrażliwości na sunitynib lub substancję pomocniczą,</li> <li>2) nawracająca lub/i nie akceptowalna toksyczność &gt; 3 stopnia według skali WHO,</li> <li>3) utrzymujący się stan sprawności 70 lub niższy według skali Karnofsky'go</li> <li>4) Udokumentowana progresja choroby w trakcie stosowania leku</li> <li>5) wystąpienie objawów zastoinowej niewydolności serca, ostrych incydentów niewydolności wieńcowej, niekontrolowanego nadciśnienia tętniczego oraz niestabilnych zaburzeń rytmu serca wymagających leczenia.</li> </ol>
<b>Schemat podawania leku</b>	<p>Zalecana dawka 50 mg p.o. / 1 x dobę przez 4 tygodnie, po czym 2 tygodniowa przerwa (cały cykl trwa 6 tygodni)</p>	<p>Zalecana dawka 50 mg p.o. / 1 x dobę przez 4 tygodnie, po czym 2 tygodniowa przerwa (cały cykl trwa 6 tygodni)</p> <p>W przypadku istotnych klinicznie i/lub nasilonych działań niepożądanych należy przerwać stosowanie leku aż do zmniejszenia się ich nasilenia i należy rozważyć redukcję dawki do 37,5 mg podawanej w trybie ciągłym (bez przerwy). Jeżeli ciężkie objawy niepożądane w ciągu 4 tygodni nie zmniejszą swojego nasilenia mimo przerywania podawania leku, należy definitywnie</p>

		zakończyć leczenie. Jeżeli pomimo redukcji dawki i zmiany schematu podawania (37,5 mg dziennie) istotne objawy niepożądane ponownie wystąpią, to należy zredukować dawkę leku do 25 mg podawanych codziennie. Dalsze redukcje dawki leku nie są możliwe – ponowne pojawienie się istotnych objawów niepożądanych nakazuje zakończenie leczenia.
<b>Czas leczenia w programie</b>	Do podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia	Do podjęcia decyzji przez lekarza prowadzącego o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia.  Leczenie sunitynibem należy prowadzić do wystąpienia obiektywnej progresji choroby lub wystąpienia w ocenie lekarza istotnego pogorszenia stanu sprawności ogólnej, istotnego pogorszenia jakości życia chorego lub poważnych działań niepożądanych
<b>Badania przy kwalifikacji</b>	morfologia krwi z rozmazem ASPAT, ALAT, Bil. całk., kreatynina, LDH EKG badanie ogólne moczu z osadem CT jamy brzusznej, kłp, głowy (lub MRI) u osób z podejrzeniem przerzutów do mózgu, MRI narządów miednicy mniejszej przed rozpoczęciem leczenia	badanie hist.-pat. morfologia krwi z rozmazem mocznik, kreatynina, ASPAT, ALAT, bilirubina, TSH, LDH, skorygowane wapnia w surowicy, próba ciążowa (u kobiet w okresie prokreacyjnym) EKG CT jamy brzusznej, kłp oraz CT lub MRI głowy - wyłącznie chorzy z klinicznymi objawami lub po wcześniejszej resekcji przerzutów RTG kłp pomiar ciśnienia tętniczego
<b>Monitorowanie programu</b>	Monitorowanie leczenia – lista badań i harmonogram wg załącznika  Przekazywanie do NFZ informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych – wg odpowiedniego załącznika  Uzupełnianie danych w rejestrze Raka nerki (SMPT-rak nerki)	Monitorowanie leczenia: <b>Bezpieczeństwa</b> Co 6 tygodni lub w chwili rozpoczęcia kolejnego kursu po czasowym przerwaniu leczenia Morfologia krwi z rozmazem, kreatynina, ASPAT, ALAT, fosfataza alkaliczna, bilirubina w surowicy, LDH, pomiar ciśnienia tętniczego <b>skuteczności</b> co 12 tygodni oraz w chwili wyłączenia z programu (o ile nie nastąpiło z powodów udokumentowanej progresji)

		<p>badania obrazowe (zwykle CT odpowiedniego obszaru lub RTG klp), EKG</p> <p>Przekazywanie do NFZ informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych – wg odpowiedniego załącznika</p> <p>Uzupełnianie danych w rejestrze Raka nerki (SMPT-rak nerki)</p>
<p><b>Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu terapeutycznego</b></p>	<p>Wg odpowiedniego załącznika</p>	

\*\* uwaga [REDACTED], (nie dotyczy chorych z rozpoznaniem zespołem Gilberta i brakiem innych cech uszkodzenia wątroby)”

Źródło: AW-4, AW-5

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na poprawę zdrowia wg priorytetów zdrowotnych

Wpływ na poprawę zdrowia obywateli (art. 31a ust. 1 pkt. 1a) przy uwzględnieniu priorytetów zdrowotnych określonych w przepisach wydanych na podstawie art. 31a ust. 2 Ustawy (Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 sierpnia 2009 r. w sprawie priorytetów zdrowotnych, Dz.U. 2009, Nr 137, poz. 1126)

- zmniejszenie zachorowalności i przedwczesnej umieralności z powodu
  - chorób naczyniowo-sercowych, w tym zawałów serca i udarów mózgu
  - nowotworów złośliwych
  - przewlekłych chorób układu oddechowego
- ograniczenie skutków urazów powstałych w wyniku wypadków, w szczególności poprzez skuteczną rehabilitację osób poszkodowanych
- zapobieganie, leczenie i rehabilitacja zaburzeń psychicznych
- zmniejszenie przedwczesnej zachorowalności i ograniczenie negatywnych skutków przewlekłych schorzeń układu kostnowązowego
- zwiększenie skuteczności zapobiegania chorobom zakaźnym i zakażeniom
- ograniczanie szkód zdrowotnych spowodowanych
  - spożywaniem alkoholu
  - używaniem substancji psychoaktywnych
  - paleniem tytoniu
- przeciwdziałanie występowaniu otyłości i cukrzycy
- ograniczanie skutków zdrowotnych spowodowanych czynnikami szkodliwymi w środowisku pracy i zamieszkania
- poprawa jakości i skuteczności opieki zdrowotnej nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- zapobieganie najczęstszym problemom zdrowotnym i zaburzeniom rozwoju fizycznego i psychospołecznego dzieci i młodzieży objętych obowiązkiem szkolnym i obowiązkiem nauki oraz kształcących się w szkołach ponadgimnazjalnych do ich ukończenia
- rozwój opieki długoterminowej, ze szczególnym uwzględnieniem kompensowania utraconej sprawności
- poprawa jakości i skuteczności opieki geriatrycznej nad pacjentem w wieku podeszłym

### 2.2.2. Znaczenie dla zdrowia obywateli

Znaczenie dla zdrowia obywateli, przy uwzględnieniu konieczności:

- ratowania życia i uzyskania pełnego wyzdrowienia
- ratowania życia i uzyskania poprawy stanu zdrowia
- zapobiegania przedwczesnemu zgonowi
- poprawiania jakości życia bez istotnego wpływu na jego długość

Źródło: AW-8

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej





oszacował liczbę pacjentów, którzy mogliby być poddani leczeniu sunitynibem w pierwszej linii leczenia **na około 1200 chorych rocznie** (liczba chorych oszacowana na podstawie częstości występowania raka jasnokomórkowego oraz kategorii korzystnego i pośredniego rokowania, a także po uwzględnieniu kryterium konieczności wykonania nefrektomii i odpowiedniego stopnia sprawności oraz nieobecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym).

**Analizy AOTM uzyskały opinię NFZ** dotyczącą programu terapeutycznego leczenia raka nerki, w której przedstawiono wielkość populacji leczonej substancją sunitynib we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w latach 2009-2010:

Rok	Substancja	Chemioterapia niestandardowa	Obecny program terapeutyczny leczenia raka nerki	Łącznie
2009	sunitynib			
2010	sunitynib			

W przekazanych materiałach z NFZ przedstawiono także oszacowanie wielkości populacji leczonej w przypadku wprowadzenia nowego programu terapeutycznego leczenia raka nerki, przy przyjęciu następujących założeń:

- populację stanowią pacjenci z rozpoznaniem histologicznym RCC jasnokomórkowego lub mieszanego z przeważającym (powyżej 60%) komponentem jasnokomórkowym, z pierwotnym uogólnieniem lub nawrotem po pierwotnym leczeniu chirurgicznym, wykonaną nefrektomią, udokumentowanymi przerzutami oraz określonym (w zależności od substancji czynnej) rokowaniem według skali MSKCC, leczeni – zgodnie z opisem terapeutycznego programu zdrowotnego – w ramach I (interferon alfa, sunitynib, pazopanib) lub II linii leczenia (sorafenib, pazopanib).

Wielkość populacji dla poszczególnych technologii lekowych oszacowano, biorąc pod uwagę następujące dane:

- zapadalność według danych Krajowego Rejestru Nowotworów w ostatnich latach;

- [redacted];

- rokowanie według kryteriów MSKCC na podstawie opinii ekspertów klinicznych;

- odsetek pacjentów z możliwością wykonania nefrektomii na podstawie opinii ekspertów klinicznych.

Poczyniono także dodatkowe założenia do oszacowania populacji kwalifikującej się do leczenia pazopanibem oraz sorafenibem w ramach II linii leczenia.

Szczegółowy opis przyjętych założeń znajduje się w załączniku AW-38.

[redacted]

Źródło: AW-7AW-7 – wyliczenia własne, AW-8AW-8AW-8, AW-38

## 2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

Kod ATC: LO1XE04

#### Mechanizm działania

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej (RTK), które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR $\alpha$  i PDGFR $\beta$ ), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glijopochodnego czynnika neurotroficznego (ang. RET). W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje działanie podobne do sunitynibu.

Źródło: AW-11

### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Sunitynib (Sutent) kapsułki twarde 12,5, 25 i 50 mg jest zarejestrowany centralnie w EMEA. Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu EU/1/06/347/001, data wydania pierwszego pozwolenia – 19 lipca 2006 r. W dniu 19 lipca 2006 r. Komisja Europejska przyznała firmie Pfizer Ltd warunkowe pozwolenie na dopuszczenie preparatu Sutent do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej. W dniu 11 stycznia 2007 r. pozwolenia zmieniono na pełne pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu jest ważne przez pięć lat, a następnie może zostać odnowione.

Źródło: AW-12

### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

*Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego* (ang. Gastrointestinal stromal tumour – GIST)

- w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia metanosulfonianem imatynibu ze względu na oporność lub nietolerancję.

*Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami* (ang. Metastatic renal cell cancer - MRCC)

- w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych.

*Nowotwory neuroendokrynne trzustki* (ang. Pancreatic neuroendocrine tumours - pNET)

- w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby

Źródło: AW-11

### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Rak nerki zaawansowany i (lub) z przerzutami (ang. Metastatic renal cell cancer - MRCC).

Źródło: AW-9, AW-10

### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

„Sunitynib powinien być stosowany w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego (histologiczny typ – rak jasnokomórkowy) z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania, u których:

- wykonano wcześniej nefrektomię;
- stwierdzono w chwili kwalifikacji do leczenia stopień sprawności 0-1;
- nie stwierdzono przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym.”

Źródło: AW-8

„Wyłącznie 1 linia leczenia chorych na zaawansowanego, jasnokomórkowego raka nerki. Populacja chorych korzystnego i pośredniego rokowania wg. MSKCC. W badaniu rejestracyjnym stosowano sunitynib tylko w takim wskazaniu.”

Źródło: AW-71

„Brak innych wskazań w mRCC (poza podanymi na początku formularza)”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-72

„W obecnej sytuacji zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w pierwszej linii leczenia u pacjentów z małym lub pośrednim ryzykiem wg MSKCC mogą być stosowane następujące leki – interferon, sunitynib, sorafenib (u wybranych chorych), pazopanib”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-73

### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Temat dotyczący zasadności finansowania preparatu sunitynib w leczeniu raka nerki przedstawiany był dotychczas Radzie Konsultacyjnej trzykrotnie. Dwie pierwsze rekomendacje Rady były negatywne, ostatnia rekomendacja z 2009 roku była rekomendacją pozytywną (szczegóły znajdują się w rozdziale Problem decyzyjny). Obecnie sunitynib we wskazaniu leczenia raka nerki finansowany jest w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki oraz w ramach chemioterapii niestandardowej (jedynie kontynuacja leczenia).

Źródło: AW-32, AW-33, AW-34, AW-38

### 2.3.2. Komparatory

Dostępne są też inne leki, określane wspólnym mianem terapii celowanych. Pazopanib (Votrient, inhibitorem kinazy białkowej) wskazany w terapii I i II rzutu, Sorafenib (Nexavar; wielokinazowy inhibitor angiogenezy) wskazany jest w terapii II rzutu, bewacizumab (Avastin; antyangiogenne przeciwciało monoklonalne) wskazany jest w terapii I-liniowej w połączeniu z IFN $\alpha$ , temsirolimus (Torisel, inhibitor szlaku przekazu sygnałów m-TOR) – w terapii I rzutu u chorych wysokiego ryzyka, Ewerolimus (Afinitor; selektywnym inhibitorem mTOR).

#### 2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w zarejestrowanych wskazaniach

„Pierwsza linia leczenia – sunitynib (głównie terapeutyczny program) oraz bewacyzumab z interferonem- $\alpha$  i pazopanib (niestandardowa chemioterapia)”

Źródło: AW-8

„Sunitynib, sorafenib, interferon-alfa, pazopanib”

Źródło: AW-71

“Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wskazaniu podanym na początku formularza:

- Bewacyzumab + INF- $\alpha$ , I linia leczenia u pacjentów z dobrym i pośrednim rokowaniem wg. MSKCC
- Temsirolimus, I linia leczenia u pacjentów ze złym rokowaniem wg. MSKCC
- Ewerolimus, II linia leczenia po niepowodzeniu stosowania inhibitorów wielokinazowych”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-72

„W chwili obecnej, medycyna dysponuje kilkoma lekami, których zastosowanie w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym jest możliwe, sześć tych leków jest obecnie zarejestrowanych w Polsce – interferon alfa, sorafenib, sunitynib, temsirolimus, pazopanib oraz ewerolimus”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-73

#### 2.3.2.2. Interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję

„Bewacyzumab z interferonem- $\alpha$  i pazopanib”

---

Źródło: AW-8

„Pazopanib”

Źródło: AW-71

„Z wyłączeniem leków ujętych na początku formularza alternatywnym postępowaniem w rzeczywistej praktyce medycznej w I linii leczenia może być połączenie INF- $\alpha$  z Bewacyzumabem. W ramach programu alternatywa dla stosowania Sunitynibu może być Pazopanib”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-72

### 2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

„nie dotyczy”

Źródło: AW-8

„interferon”

Źródło: AW-71

„W I linii leczenia w ramach leków ujętych w programie najtańszą technologią jest INF- $\alpha$ , lecz tylko w wąskiej grupie chorych i przy gorszej skuteczności. Brak tańszej alternatywy dla większości chorych.”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-72

### 2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce

„Pierwsza linia leczenia – sunitynib.”

Źródło: AW-8

„Wnioskowane technologie to najskuteczniejsza obecnie opcja terapeutyczna w leczeniu raka nerkowo-komórkowego w I i II linii”

Źródło: AW-71

„Najskuteczniejsze technologie ujęte są w projekcie programu”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesów

Źródło: AW-72

### 2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce

„Pierwsza linia leczenia chorych z grupy korzystnego lub pośredniego rokowania – sunitynib (chorzy z grupy korzystnego rokowania z przerzutami ograniczonymi do płuc – interferon- $\alpha$ , chorzy z grupy niekorzystnego rokowania – temsyrolimus).

Druga linia leczenia – sorafenib lub ewerolimus.”

Źródło: AW-8

„Wnioskowana technologia odpowiada aktualnym rekomendacjom Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej dotyczącym leczenia zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego opublikowanych w czasopiśmie – Onkologia w praktyce klinicznej 2010;4:143”

Źródło: AW-71

„Na chwilę obecną brak jednej zdecydowanie dominującej nad innymi opcji terapeutycznej. Lekami najlepiej przebadanymi z najlepiej udokumentowaną skutecznością i najlepiej poznanym profilem bezpieczeństwa są: Sunitynib w I linii i Sorafenib w II linii po niepowodzeniu stosowania cytokin. Niemniej wszystkie leki ujęte na początku formularza posiadają stosowne rekomendacje (FDA, EMEA, NCCN, NICE, ESMO, ASCO) do stosowania w określonych wskazaniach w zaawansowanym raku nerki”

Uwaga analityka: zgłoszono konflikt interesów

Źródło: AW-72

### **Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii 2009 r.:**

Wytyczne postępowania w Polsce uwzględniają wyleczenie chorych na raka nerki na drodze radykalnego leczenia chirurgicznego. Wyleczalność zależy od stopnia zaawansowania choroby. Standardowym postępowaniem jest radykalna nefrektomia metodą otwartą (operacje laparoskopowe mogą być alternatywą w doświadczonych ośrodkach). Leczenie oszczędzające (resekcja samej zmiany z pozostawieniem zdrowego mięszu nerki) można rozważać w przypadku guza o średnicy poniżej 4 cm, nowotworu jedynej nerki lub jedynej czynnej nerki.

Farmakologiczne leczenie raka nerki w stadium zaawansowanym można rozważać przede wszystkim w przypadku, gdy:

- nawrót choroby występuje po długim okresie od pierwotnego leczenia (nefrektomia);
- rozsiew nie ma charakteru wielonarządowego;
- wydolność ważnych układów jest zachowana i utrzymuje się przynajmniej dobry stan sprawności;
- istnieje możliwość oceny odpowiedzi na leczenie.

Rutynowe stosowanie konwencjonalnej chemioterapii nie jest celowe wobec niskich wskaźników odpowiedzi w przypadku stosowania pojedynczych leków lub wielolekowych schematów oraz wskaźników przeżycia, które są podobne do uzyskiwanych podczas postępowania objawowego. Chemioterapia jest wskazana jedynie w przypadku szczególnych typów histologicznych raka nerkowokomórkowego (rak kanalika zbiorczego i rak mięsakowaty).

Częstsze występowanie raka nerkowokomórkowego u osób z immunodeficytem oraz długoletni przebieg naturalny i samoistne regresje nowotworu u niektórych chorych uzasadniają próby immunoterapii. Klinicznej wartości immunoterapii (interferon  $\alpha$ -2a i/lub interleukina-2) oraz immunochemioterapii jednak nie udowodniono — wskaźniki odpowiedzi nie przekraczają 20% (w tym całkowita odpowiedź — 2–5%), dłuższe przeżycia wolne od choroby są rzadkie, a działania niepożądane występują często i niejednokrotnie są nasilone, co jest przyczyną przerwania leczenia u znacznej części chorych. Obecne zalecenia uzasadniają stosowanie interferonu  $\alpha$ -2a jedynie u pacjentów, którzy spełniają wszystkie wymienione warunki: rozpoznanie raka jasnokomórkowego, kategoria korzystnego rokowania (nieobecność czynników ryzyka — stopień sprawności < 80, aktywność LDH > 1,5-krotnej wartości prawidłowej, stężenie hemoglobiny < wartości prawidłowej, stężenie wapnia > 10 mg/dl, niewykonanie nefrektomii) oraz przerzuty w płucach, których wycięcie nie jest możliwe.

Nowe możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wiążą się z wprowadzeniem leków o działaniu uwarunkowanym molekularnie. Do wymienionej grupy należą:

- leki antyangiogenne — wielokinazowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib i sorafenib) i monoklonalne przeciwciała anti-VEGF (bewacyzumab);
- inhibitor szlaku przekazu sygnałowego m-TOR (temsirolimus).

W ramach pierwszej linii leczenia można rozważać stosowanie sunitynibu i bewacyzumabu. Zastosowanie sorafenibu można rozważać w ramach drugiej linii leczenia chorych na jasnokomórkowego raka nerki po wcześniejszej immunoterapii, przy czym zastosowanie leku ograniczają zastrzeżenia podobne do wspomnianych wcześniej (działania niepożądane o profilu zbliżonym do sunitynibu, brak czynników predykcyjnych, wysoki koszt leku). Temsirolimus ma potwierdzoną wartość u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, którzy zaliczają się do kategorii niekorzystnego rokowania ( $\geq 3$  czynników ryzyka).

W praktyce klinicznej u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego należy zawsze rozważyć możliwość chirurgicznego leczenia paliatywnego, a także radioterapii i postępowania objawowego. Wycięcie przerzutów (płuca, mózg, kości) jest możliwe w przypadku ograniczonej liczby zmian w jednym narządzie i długiego okresu od nefrektomii. W przypadku planowanej immunoterapii u chorych z pierwotnym rozsiewem zaleca się wykonanie nefrektomii, co poprawia skuteczność leczenia. Decyzja o zastosowaniu immunoterapii lub leków antyangiogennych (sunitynib, bewacyzumab, sorafenib) oraz temsirolimusu powinna uwzględniać ocenę ryzyka powikłań i przeciwwskazania internistyczne oraz wysoki koszt leczenia. W miarę możliwości wskazane jest leczenie w ramach badań kontrolowanych.

Źródło: AW-1

**Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja, 2010**

Opracowanie dotyczy wyłącznie rozpoznania raka jasnokomórkowego.

Niezależnie od immunogenności RCC (szczególnie typ jasnokomórkowy) skuteczność immunoterapii cytokinami (interleukina 2 lub/i interferon  $\alpha$ ) w ogólnej populacji chorych na zaawansowanego RCC pozostaje niewielka. W ostatnich latach przedstawiono wyniki badań, które rozszerzyły możliwości leczenia chorych na zaawansowanego RCC z wykorzystaniem leków o działaniu antyangiogennym (drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych – sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz przeciwciało monoklonalne – bewacyzumab) lub inhibitorów kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus). Wymienione leki pojedynczo stosowane nie pozwalają obecnie bardzo znacząco wydłużyć całkowitego czasu przeżycia chorych, co uzasadnia próby sekwencyjnego lub łącznego podawania. Postępowanie u chorych na RCC o niekorzystnym rokowaniu ma charakter głęboko paliatywny, ponieważ mediana czasu przeżycia całkowitego chorych przed wprowadzeniem nowych leków wynosiła zaledwie około 4 miesięcy. Ze względu na znaczne zaawansowanie nowotworu i wiążącą się z tym głęboką immunosupresję immunoterapia jest całkowicie nieuzasadniona. W rutynowym postępowaniu w populacji chorych z niekorzystnym rokowaniem można jedynie rozważyć zastosowanie temsyrolimusu. Wartości innego inhibitora mTOR (ewerolimus) u chorych z grupy niekorzystnego rokowania dotychczas nie ustalono. Poziom uzasadnienia dla podawania sunitynibu i innych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii (interferon  $\alpha$  lub/i interleukina 2) w populacji o niekorzystnym rokowaniu jest niewystarczający.

Do niedawna możliwości drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC były ograniczone, a próby użycia chemioterapii po wcześniejszym stosowaniu cytokin nie miały racjonalnego uzasadnienia (brak przekonującej aktywności leków cytotoksycznych). Wprowadzenie drobnocząsteczkowych inhibitorów kinaz (sorafenib, pazopanib) oraz inhibitorów kinazy mTOR (ewerolimus) przyniosło zmianę wytycznych i obecnie zastosowanie wymienionych leków można rozważyć w ramach drugiej linii leczenia (informacje na temat wartości sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu cytokin lub bewacyzumabu pochodzą jedynie z badań bez losowego doboru chorych).

*Źródło: AW- 3*

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

### 3.2. Opinie ekspertów klinicznych

#### Argumenty za finansowaniem technologii ze środków publicznych

„Lek dający wysoki odsetek odpowiedzi klinicznych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowo komórkowego. Dodatkowo umożliwia znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji. Trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w ogólnej populacji chorych”

„uzasadnienie stosowania w I linii leczenia uogólnionego raka nerkowo komórkowego. Szczególnie u chorych z dynamicznie postępującym procesem nowotworowym, wymagających uzyskania natychmiastowej odpowiedzi klinicznej (nawet kosztem nasilonych działań niepożądanych)”

Źródło: AW-71

„Sunitynib jest lekiem o potwierdzonej skuteczności i dobrze poznanej, akceptowalnej toksyczności. Wieloletnie doświadczenie związane z jego stosowaniem wskazują na zadowalającą skuteczność we wskazaniu ujętym w projekcie programu terapeutycznego. Sunitynib jest zatwierdzonym standardem leczenia w I linii chorych z zaawansowanym rakiem nerki z grupy o dobrym i pośrednim rokowaniu, jak to jest ujęte w projekcie programu.”

„Sunitynib jest lekiem o najlepiej udokumentowanej skuteczności oraz najpełniej poznanej toksyczności związanej z leczeniem. Jest najszerszej i powszechnie akceptowanym lekiem z wyboru u chorych z dobrym i pośrednim rokowaniem wg. MSKCC z uogólnionym rakiem nerki. W sposób istotny wydłuża czas wolny od progresji choroby oraz ma wpływ na przeżycie. Stosowanie leku w ramach zarówno terapii niestandardowej, jak i dotychczas istniejącego terapeutycznego programu zdrowotnego raka nerki, a także wcześniejsze doświadczenia w ramach badań klinicznych, potwierdza wartość Sunitynibu w terapii raka nerki. Z tych powodów w mojej ocenie, lek powinien być nadal finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesu

Źródło: AW-72

#### Argumenty za niefinansowaniem technologii ze środków publicznych

„koszty, brak zdefiniowanych czynników predykcyjnych”

Źródło: AW-71

„Brak przyczyn medycznych”

Uwaga analityka: zgłoszony konflikt interesu

Źródło: AW-72



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Źródło: AW-38

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

#### Polska

##### **Zalecenia postępowania diagnostyczno–terapeutycznego w nowotworach złośliwych, Polska Unia Onkologii 2009 r. (leczenie w stadium zaawansowanym):**

W ramach pierwszej linii leczenia można rozważać stosowanie sunitynibu i bewacyzumabu — w badaniach z losowym doborem chorych wykazano znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby pod wpływem sunitynibu w porównaniu z interferonem a–2a (odpowiednio — 11 i 5 miesięcy) oraz bewacyzumabu stosowanego łącznie z interferonem a–2a w porównaniu z samym interferonem a–2a (odpowiednio — 10 i 5 miesięcy), natomiast różnice w zakresie czasu całkowitego przeżycia nie były istotne. W cytowanych badaniach większość stanowili chorzy na raka jasnokomórkowego z grupy pośredniego rokowania (1–2 czynniki ryzyka), co ogranicza przeniesienie wniosków na kategorie korzystnego i niekorzystnego rokowania. Podczas stosowania obu wymienionych leków występują działania niepożądane (sunitynib — hipotyreoza, biegunka, zespół zmęczenia, niedokrwistość, trombocytopenia, limfocytopenia, nadciśnienie tętnicze, zapalenia błon śluzowych, wysypka), które u części chorych powodują konieczność przerwania terapii. Kwalifikacja do leczenia powinna uwzględniać wspomniane ryzyko. Dodatkowym utrudnieniem jest całkowity brak czynników o znaczeniu predykcyjnym (obiektywna odpowiedź — jedynie 30–40% chorych), a także wysoki koszt obydwu leków. Należy również podkreślić, że dotychczas nie potwierdzono znamiennego wpływu obu leków na czas przeżycia całkowitego.

Źródło: AW-1

##### **Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja, 2010**

Wyniki dotychczasowych badań klinicznych z losowym doborem pacjentów stanowią podstawę do zalecania sunitynibu w pierwszej linii leczenia chorych, u których rokowanie jest korzystne lub pośrednie.

Poziom uzasadnienia dla podawania sunitynibu w populacji o niekorzystnym rokowaniu jest niewystarczający. Informacje na temat wartości sunitynibu w ramach drugiej linii leczenia po wcześniejszym stosowaniu cytokin lub bewacyzumabu pochodzą jedynie z badań bez losowego doboru chorych.

Źródło: AW- 3

#### Inne kraje

##### **Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, 2010**

Sunitynib rekomendowany jest do stosowania w pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego raka nerki u chorych o dobrym i pośrednim rokowaniu.

W terapii drugiego rzutu u pacjentów po niepowodzeniu leczenia cytokinami sunitynib może być uwzględnioną opcją terapeutyczną (na podstawie wyników badania II fazy).

Niewiele jest danych dotyczących skuteczności terapii w leczeniu raka nerki niejasnokomórkowego. Sunitinib jest uwzględniony jako możliwa opcja terapeutyczna pomimo ograniczonej skuteczności.

Źródło: AW-40

##### **Zestawione omówienie rekomendacji European Association of Urology (EAU), United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) i International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 2009**

Wszystkie te organizacje zalecają stosowanie sunitynibu w pierwszoliniowym leczeniu mRCC u chorych o dobrym i pośrednim rokowaniu, nadając temu zaleceniu wysoką wiarygodność (EAU – grade A, NCCN – cat. 1, EORTC – level 1b). SIOG, która skupia się na chorych w wieku podeszłym (>65 lat), na podstawie retrospektywnych analiz danych dla podgrup pacjentów z badań RCT stwierdziła [Źródło: AW-41], że sunitynib (jako jedyny) jest równie skuteczny u chorych starszych, co u młodszych. Mniej jest danych dotyczących jego stosowania w leczeniu drugoliniowym; prowadzone są badania nad optymalną terapią sekwencyjną (dobór leków podawanych w pierwszym i drugim rzucie terapii zapewniający maksymalny efekt kliniczny). Źródło: AW-42

Powyższe wnioski zostały potwierdzone w aktualnej wersji wytycznych European Association of Urology (EAU): Guidelines on Renal Cell Carcinoma, 2010. Źródło: AW- 43

Ponadto aktualne wytyczne United States National Comprehensive Cancer Network (NCCN) z 2011 roku rekomendują zastosowanie sunitynibu w terapii drugiego rzutu jasnokomórkowego raka nerki po leczeniu cytokinami (wiarygodność

dowodów cat.1) oraz po leczeniu innym inhibitorem kinazy tyrozynowej (wiarygodność dowodów cat. 2A), a także u pacjentów w terapii nie-jasnokomórkowego raka nerki u pacjentów wcześniej nieleczonych (wiarygodność dowodów cat. 2A). *Źródło:* AW- 44

**Rekomendacje British Columbia Cancer Agency**, 2005, uaktualnione 28.10.2008r. (istotne ze względu na zmianę praktyki w prowincji, co umożliwiło ocenę efektywności sunitynibu w populacji ogólnej w badaniu rejestrowym)

Sunitynib stanowi standard referencyjny terapii pierwszoliniowej u chorych z przerzutowym RCC. Może też zastąpić sorafenib w terapii drugiego rzutu po niepowodzeniu leczenia cytokinami.

*Źródło:* AW-45 oraz AW-46

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

**Kanada:** CADTH wydało negatywną rekomendację (kwiecień 2007) w sprawie finansowania ze środków publicznych stosowania sunitynibu u chorych z przerzutowym jasnokomórkowym rakiem nerki, którzy nie zareagowali na leczenie cytokinami (IFN $\alpha$ , IL-2) albo są oporni na tego typu leczenie (rekomendacja dotyczy więc leczenia II rzutu)

*Źródło:*AW-47

**Francja:** Haute Autorite de Sante (HAS) zaakceptował (maj 2007) utrzymanie refundacji leku stosowanego zgodnie ze wskazaniami w raku nerki.

*Źródło:* AW-48

**Szkocja:** Scottish Medicines Consortium nie zaleca (czerwiec 2007, nr 384/07) finansowania terapii sunitynibem w leczeniu zaawansowanego i/lub przerzutowego raka nerki (bez dalszego wyszczególnienia) z uwagi na brak przekonujących danych dotyczących wydłużania czasu całkowitego przeżycia i niewykazanie efektywności kosztowej.

*Źródło:* AW-49

**Australia:** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) ponownie odmówił (marzec 2008) wpisu na listy refundacyjne sunitynibu stosowanego u chorych z zaawansowanym rakiem nerki z uwagi na wady analiz dołączonych do wniosku refundacyjnego oraz nieprzekonująco optymistyczne oszacowanie wydłużenia czasu całkowitego przeżycia (2 lata lub 1 rok). W swojej ocenie PBAC zwrócił uwagę na nieprecyzyjne określenie „zaawansowany rak nerkowokomórkowy” i polecił zastąpienie go sformułowaniem „rak nerkowokomórkowy w IV stopniu zaawansowania”. W czerwcu 2008 PBAC podtrzymał wydaną wcześniej decyzję motywując to nieuzasadnienie wysokim wskaźnikiem efektywności kosztowej.

*Źródło:* AW-50 oraz AW-51

**Wielka Brytania:** w lutym 2009 r., po burzliwej dyskusji społecznej nad wstępną negatywną rekomendacją z listopada 2008 r., NICE potraktował sunitynib inaczej niż 3 pozostałe leki w mRCC i zarekomendował pozytywnie jego finansowanie ze środków publicznych w pierwszoliniowej terapii chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego o korzystnym/pośrednim rokowaniu. Zmieniono przy tym zasady rekomendowania finansowania leków, które mogą wydłużyć życie chorych o krótkim oczekiwanym czasie przeżycia.

*Źródło:*AW- 52

**Nowa Zelandia:** Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC) zarekomendowało (listopad 2009) finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki (RCC) u pacjentów wcześniej nieleczonych.

*Źródło:* AW- 53

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z zapisami rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 11 stycznia 2010 roku w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych produkt leczniczy Sutent® jest finansowany ze środków publicznych w ramach leczenia zaawansowanego raka nerki w terapeutycznym programie zdrowotnym. Ponadto substancja czynna sunitynib jest także finansowana w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej we wskazaniu C64 jedynie w ramach kontynuacji leczenia.

Źródło: AW-38

### 5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

**W Australii** lek nie jest zarekomendowany do umieszczenia na listach leków refundowanych ze środków publicznych. **We Francji** jest refundowany w 65%. **W Kanadzie** refundacja produktu leczniczego zależy od prowincji; np. w Kolumbii Brytyjskiej sunitynib jest standardem leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (IV stopień zaawansowania klinicznego i choroba nawrotowa) począwszy od października 2005 r.

Źródło: AW-45, AW-46 OT160

**Sunitynib jest refundowany ze środków publicznych we Francji, Finlandii, Słowacji, w Czechach oraz Nowej Zelandii.**

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

W niniejszym raporcie wykorzystano analizy farmakoekonomiczne oraz dowody naukowe, na podstawie których sporządzono Analizę Weryfikacyjną w 2009 roku oraz wydano Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami. Analizy farmakoekonomiczne przedstawione przez podmiot odpowiedzialny:

•

Dodatkowo w trakcie przygotowywania niniejszego raportu odnaleziono następujące nowe dowody naukowe, które nie zostały uwzględnione we wcześniejszych analizach weryfikacyjnych (opublikowane po dacie wykonania przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny analiz):

- Motzer R., et al. „Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma”, *J Clin Oncol* 27:3584-3590. **2009**.
- Cella D., et al. „Health- related quality of life In patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib vs interferon  $\alpha$  in a phase III trial: final results and geographical analysis”, *British Journal of Cancer* (2010) 102, 658-664.
- Castellano D., et al. “Patient- reported outcomes in phase II, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first- line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in European population”, *Annals of Oncology* 20: 1803-1812, **2009**.
- Coon JS., et al “Sunitinib and bevacizumab for first- line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness”, *British Journal of Cancer* (2009) 101, 238- 243.
- Nuijten M., Mickisch G., „SUN vs BEV + IFN in first- line mRCC therapy: no evidence for a statistically significant difference in progression-free survival”, *British Journal of Cancer* (2010) 102, 232-233.
- Mickisch G., et al “Indirect treatment comparison of bevacizumab +interferon- $\alpha$ -2a vs tyrosine kinase inhibitors in first- line metastatic renal cell carcinoma therapy”, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011:3 19-27.
- Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(2).
- Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, **2010**.
- 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)
- Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N et al. Heart Failure Associated With Sunitinib Malate. *Cancer* 2008;112:2500–8
- Rini BI, Choueiri TK, Elson P et al. Sunitinib-induced Macrocytosis in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2008;113:1309–14
- Hirotsugu Uemura, “A Phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma”, *Jpn J Clin Oncol* 2010;40(3)194–202
- Toni K. Choueiri, Fabio A.B. Schutz, “Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib”, *Journal Of Clinical Oncology* Volume 28 \_ Number 13 \_ May 1 **2010**
- Highlights of prescribing information, Sutent, FDA, **2010**
- Martin E. Gore, Cezary Szczylik „Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial”, [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology), published online July 16, **2009**
- “Bevacizumab + sunitinib: microangiopathic haemolytic anaemia”, *Rev Prescrire* March **2009**, 29 (305):193
- Benedict A., et al. „Economic evaluation of new targeted therapies for the first- line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma”, *BJU Int.* **2011** Jan 25. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x. [Epub ahead of print].



## 6.1. Efektywność kliniczna i bezpieczeństwo

[redacted] szczegóły można znaleźć w poprzedniej Analizie Weryfikacyjnej.

W lutym 2009 r. ukazało się opracowanie danych z rejestru klinicznego prowadzonego w kanadyjskiej prowincji British Columbia, włączającego wszystkich chorych na raka nerkowokomórkowego z 4,3-milionowej populacji, pozwalające porównać skuteczność kliniczną sunitynibu i interferonu alfa w mRCC w warunkach praktyki klinicznej. W 2009 r. NICE wydał swoją ostateczną rekomendację, wyłączając sunitynib z grupy czterech wspólnie analizowanych nowych leków dostępnych w leczeniu mRCC i dopuszczając jego finansowanie ze środków publicznych u chorych w Anglii i Walii.

[redacted]  
Źródło: AW- 19

Poniżej przedstawione zostały wyniki ostatniej analizy weryfikacyjnej (Źródło: AW- 19) wraz z nowymi doniesieniami naukowymi odnalezionymi podczas wyszukiwania dokonanego w ramach obecnego procesu oceny świadczenia opieki zdrowotnej.

### 6.1.1. Kompletność dowodów naukowych

Analizy przedstawione przez podmiot odpowiedzialny (uwzględnione we wcześniejszych Analizach Weryfikacyjnych) zostały uzupełnione nowymi dowodami naukowymi odnalezionymi podczas wyszukiwania literatury dokonanego przez analityków AOTM w trakcie przygotowywania niniejszego raportu.

### 6.1.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

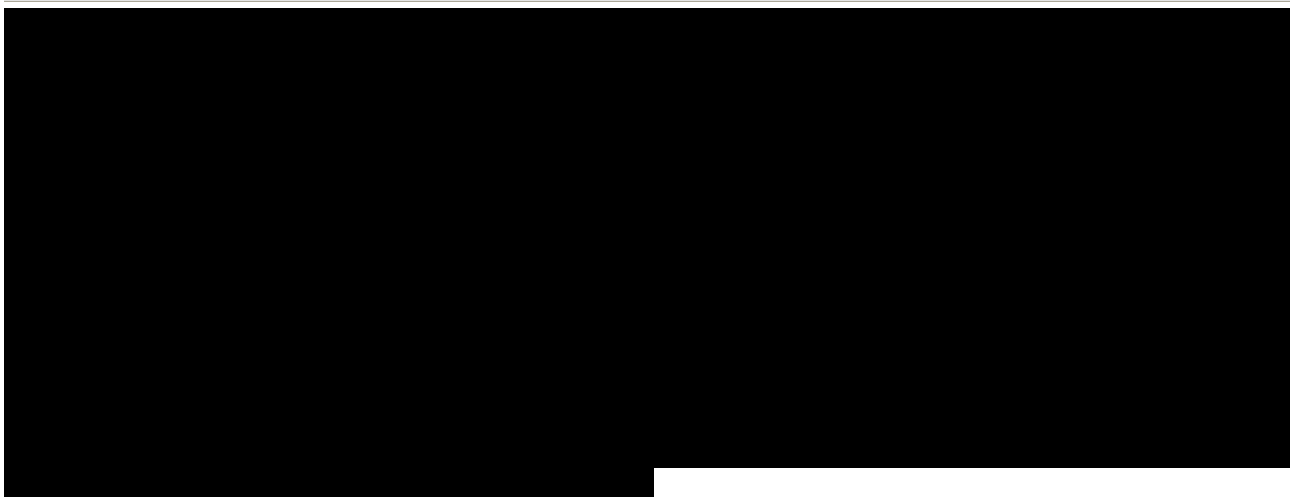
Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza efektywności klinicznej (dołączona do wniosków poprzednich) zawiera

[redacted]  
Źródło: AW-19

### 6.1.3. Wyniki

#### 6.1.3.1. Efektywność kliniczna

##### 6.1.3.1.1. Informacje z raportu



#### 6.1.3.1.2. Informacje z innych źródeł

W Analizie Weryfikacyjnej z 2008 roku (Źródło: AW-15) omówiono komentarze nt. oszacowań czasu całkowitego przeżycia na podstawie Motzer2007 i innych wskaźników efektywności klinicznej australijskiej agencji PBAC, francuskiego HAS i we wstępnym raporcie wykonanym na potrzeby NICE.

W Analizie Weryfikacyjnej z 2009 roku przedstawiono następujące doniesienia:

W lutym 2009 Cancer opublikował artykuł (Źródło: AW-46) stanowiący opracowanie danych z rejestru chorych na mRCC w kanadyjskiej prowincji British Columbia z okresu styczeń 2000-wrzesień 2007. Rejestr powstał w roku 2000, gdy standardem w leczeniu zaawansowanego raka nerki był IFN $\alpha$ . W październiku 2005 r. nowe wytyczne kliniczne BC Cancer Agency narzuciły konieczność stosowania sunitynibu jako standardu referencyjnego. W publikacji porównano retrospektywne dane z 5-letniego okresu do X.2005 (IFN $\alpha$ ) i 2-letniego okresu do IX.2007 (sunitynib) nieselekcjonowanych chorych z 4,3-milionowej populacji prowincji, u których zastosowano leczenie tylko jednym z leków (nie włączano chorych, którzy otrzymali sunitynib w leczeniu drugoliniowym). Schemat leczenia był zgodny ze schematem z badania Motzer2007, włączono chorych kwalifikujących się do leczenia IFN $\alpha$  (n=131) lub sunitynibem (n=69) bez ograniczeń na rokowanie w skali MSKCC (Źródło: AW-58) (0 – rokowanie korzystne; 3 lub więcej – rokowanie niekorzystne). Grupy nie różniły się istotnie ze względu na wiek, płeć, liczbę przerzutów i czynniki wpływające na rokowanie. Mediana czasu obserwacji wynosiła 8,4 mies (0,9-88,6) dla IFN $\alpha$  i 9,9 mies (1,9-33,4) dla sunitynibu. Wyniki dotyczące czasu całkowitego przeżycia – w tab. 1. Należy zauważyć istotny statystycznie przyrost OS nie tylko w całej populacji, ale też w grupach o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu.

Tabela. Całkowite przeżycie (OS) przy leczeniu sunitynibem vs. IFN $\alpha$  w warunkach praktyki klinicznej (Źródło: AW-46)

Grupa/podgrupa chorych	mediana OS sunitynib vs IFN $\alpha$ (mies.)	$\Delta$ mediany OS (lata)
Cała populacja włączona do badania	17,3 vs 8,7 (log-rank p=0,004)	0,72
Chorzy z korzystnym rokowaniem (MSKCC=0)	NR* vs 22,9 (log-rank p=0,0589)	–
Chorzy z pośrednim rokowaniem (MSKCC=1 lub 2)	16,8 vs 8,7 (log-rank p=0,0487)	0,675
Chorzy z niekorzystnym rokowaniem (MSKCC $\geq$ 3)	10,7 vs 4,1 (log-rank p=0,0329)	0,55

\* not reached

Niezależny ośrodek akademicki wykonał dla NICE raport oceniający efektywność zastosowania w mRCC 4 leków (sunitynib, sorafenib, bewacizumab+interferon alfa, temsirolimus), który został poddany społecznej dyskusji (udostępniony w sierpniu 2008 r.). Dyskusja była szczególnie ożywiona, producent sunitynibu dostarczył w jej trakcie nowe dane dotyczące OS u chorych, którzy nie otrzymywali dodatkowego leczenia po zakończeniu udziału w badaniu (przedstawiony w Analizie Weryfikacyjnej z 2008 roku abstrakt konferencyjny (Źródło: AW-59)). Pod wpływem dyskusji NICE zdecydował się wyłączyć sunitynib w oddzielny raport (Źródło: AW-60) i podjąć w kwestii jego finansowania decyzję niezależną od dotyczącej pozostałych 3 leków.

W zakresie efektów klinicznych NICE zaakceptował wyniki OS oceniane wg ITT (26,4 mies dla sunitynibu vs 21,8 mies dla IFN $\alpha$ , HR=0,821) oraz mierzone z ucięciem danych chorych przechodzących z grupy IFN $\alpha$  do sunitynibu (n=25; 26,4 mies dla sunitynibu vs 20,0 mies dla IFN $\alpha$ , HR=0,808), zakwestionował natomiast wiarygodność analizy danych chorych nieotrzymujących dodatkowego leczenia (28,1 mies dla sunitynibu vs 14,1 mies dla IFN $\alpha$ ) jako łamiącej randomizację (właściwe podejście: obcięcie danych w chwili włączenia terapii II rzutu (Źródło: AW-61)). Z tej ostatniej do analiz ekonomicznych postanowiono przyjąć tylko dane dotyczące przeżycia chorych leczonych IFN $\alpha$ .

Niemniej w odpowiedzi (Źródło: AW-61) na komentarz producenta (Pfizer) NICE przedstawił oszacowanie efektów klinicznych oparte na modelu skonstruowanym przez niezależny ośrodek akademicki z użyciem danych z analizy ITT i analizy danych chorych nieleczonych drugorzutowo – tab. 2.

Tabela. Wyniki oceny efektywności klinicznej sunitynibu w porównaniu z IFN $\alpha$  w analizach wykonanych na potrzeby NICE (Źródło: AW-60, AW-61)

Parametr	Scenariusz podstawowy (analiza ITT)	Scenariusz optymistyczny (analiza danych chorych nieleczonych w II rzucie) – model wnioskodawcy, horyzont całościowy	Scenariusz optymistyczny (analiza danych chorych nieleczonych w II rzucie) – model akademicki, horyzont 10-letni
Liczba zyskanych lat życia (LYG)	1,85-1,63=0,22	3,13-2,29=0,84	3,07-2,21=0,86
Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby (PFLYG)	1,12-0,62=0,50	1,74-1,06=0,68	1,75-1,06=0,69
Przyrost QALY	1,39-1,19=0,20	2,33-1,69=0,64	

W styczniu 2009 opublikowano przegląd systematyczny z metaanalizą (Mills 2009, Źródło: AW-62) (spośród pięciu autorów kanadyjskich dwaj współpracujący z Pfizer) porównujący pośrednio cztery leki ze wskazaniem do stosowania w mRCC poprzez wspólne komparatory: IFN $\alpha$  i placebo. Analizę oparto na wynikach badań RCT: 3 dla bewacizumabu, 2 dla sorafenibu, 1 dla sunitynibu, 1 dla temsirolimusa. Porównywane leki stosowano w badaniach w terapii I albo II rzutu, pojedynczo lub w terapii łączonej (bewacizumab + IFN $\alpha$ ). Efektywność sunitynibu była największa: HR 0,58 (95%CI: 0,38–0,86, p=<0,001) w porównaniu z sorafenibem i HR 0,75 (95%CI: 0,60–0,93, p=0,001) w porównaniu z bewacizumabem + IFN $\alpha$ .

Źródło: AW- 19

Poniżej przedstawiono dodatkowe nowe doniesienia:

#### Coon 2009

Przegląd systematyczny (Źródło: AW- 63) mający na celu porównanie skuteczności zastosowania sunitynibu i bewacizumabu + interferon  $\alpha$  w I linii terapii mRCC. Ze względu na brak badań porównujących bezpośrednio oceniane technologie zdecydowano się na przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólny komparator- interferon  $\alpha$ .

Porównanie pośrednie przeprowadzono wykorzystując metodę MCMC (Bayesian Markov Chain Monte- Carlo). Wyniki porównania pośredniego wskazują na wyższość sunitynibu w porównaniu do bewacizumabu stosowanego z interferonem  $\alpha$  w odniesieniu do punktu końcowego: przeżycie bez progresji (PFS). HR 0,796 (95%CI: 0,63; 1,004;  $p=0,0272$ ). Wnioskowanie jest zgodne z wynikami przeglądu Mills 2009 opisanego powyżej. Jednakże zastanawia uzyskanie wartości  $p$  wskazującej na istotność statystyczną wyniku ( $p<0,05$ ), podczas gdy przedział ufności przekroczył wartość 1, co zaprzecza takiemu wnioskowaniu.

W 2010 roku autorzy powyższego przeglądu opublikowali kolejny przegląd systematyczny (Coon 2010, Źródło: AW- 64) wraz z oceną efektywności kosztów zastosowania bewacizumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz temsirolimusu w leczeniu raka nerkowokomórkowego. W przeglądzie tym uwzględniono pierwotne wyniki zarówno dla badania dotyczącego sunitynibu (publikacja Motzer 2007), jak i dla badania dotyczącego zastosowania bewacizumabu (publikacja Escudier 2007). Wyniki te wskazują na istotną statystycznie przewagę sunitynibu (HR 0,67 (95%CI: 0,50-0,89)). Do wykonania porównań pośrednich wykorzystano w przeglądzie metodę Buchera.

Wyniki przeglądu Coon 2009 zostały zakwestionowane w liście do wydawcy: Nuijten M., Mickisch G., „SUN vs BEV + IFN in first- line mRCC therapy: no evidence for a statistically significant difference in progression-free survival”, British Journal of Cancer (2010) 102, 232-233. (Źródło: AW- 65)

Jeden z autorów powyższego listu przeprowadził następnie porównanie pośrednie (Mickisch 2011, Źródło: AW- 66) pomiędzy bewacizumabem + interferon  $\alpha$  a inhibitorami kinazy tyrozynowej (w tym z sunitynibem) przez wspólny komparator interferon  $\alpha$ . Do przeprowadzenia porównania wykorzystano zaktualizowane wyniki porównania sunitynibu z interferonem  $\alpha$  z publikacji Motzer 2009, a także wyniki porównania bewacizumabu z interferonem  $\alpha$  z publikacji Escudier 2009. Wyniki tego porównania wskazują na brak istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem sunitynibu a zastosowaniem bewacizumabu + interferon  $\alpha$  w leczeniu pacjentów z mRCC (HR 1,06 (95%CI: 0,78-1,45,  $p=0,73$ ). Zaznaczyć należy, że badanie to było sponsorowane przez firmę Roche Pharmaceuticals (podmiot odpowiedzialny dla bewacizumabu).

Tabela. Wyniki porównań pośrednich dotyczących zastosowania sunitynibu i bewacizumabu+interferon  $\alpha$  (Źródło: AW- 66 oraz AW- 64)

Porównanie	PFS HR [95% CI]			
	Źródło	Wynik	Źródło	Wynik
Bewacizumab+interferon vs interferon	Escudier 2007	0,63 [0,52; 0,75]	Escudier 2009	0,57 [0,45; 0,72]
Sunitynib vs interferon	Motzer 2007	0,42 [0,33; 0,52]	Motzer 2009	0,54 [0,44; 0,66]
Porównanie pośrednie sunitynib vs bewacizumab	<b>Coon 2010</b>	<b>0,67 [0,50; 0,89]</b>	<b>Mickisch 2011</b>	<b>1,06 [0,78; 1,45]</b>

### Kilonzo 2010

Ocena technologii wykonana przez Aberdeen Health Technology Assessment Group na zlecenie National Institute for Health Research (NIHR), mająca na celu określenie skuteczności zastosowania pazopanibu w I rzucie terapii mRCC w porównaniu z sunitynibem, immunoterapią lub najlepszą terapią podtrzymującą. Do oceny włączono jedno RCT III fazy oceniające skuteczność pazopanibu w porównaniu do placebo oraz dwa badania nierandomizowane. Dane do porównania zaczerpnięto z jednego badania dotyczącego skuteczności sunitynibu w porównaniu do interferonu  $\alpha$  oraz 5 badań dotyczących skuteczności interferonu  $\alpha$ . Przyjęto założenie, że medroksyprogesteron oraz winblastyna wykorzystane w odpowiednio 4 i 2 badaniach dotyczących skuteczności interferonu jako komparatory, nie mają wpływu na zmianę przeżycia bez progresji oraz przeżycia całkowitego i tym samym są równoważne zastosowaniu placebo. Dokonano porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a interferonem  $\alpha$ , a następnie porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a sunitynibem (przez wspólny komparator interferon  $\alpha$ ).

Wyniki porównania pośredniego wskazują, iż pazopanib związany był z większym przeżyciem bez progresji (PFS) w porównaniu do interferonu  $\alpha$  (HR 0.512, 95% CI 0.326 to 0.802), jednakże nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy zastosowaniem pazopanibu i sunitynibu (HR 0.949, 95% CI 0.575 to 1.568). W odniesieniu do przeżycia ogólnego (OS) nie wykazano istotnych statystycznie różnic w porównaniu pośrednim zarówno pomiędzy pazopanibem a interferonem  $\alpha$  (HR 0.627, 95% CI 0.173 to 2.269), jak i pomiędzy pazopanibem a sunitynibem (HR 0.969, 95% CI 0.359 to 2.608).

Źródło: AW- 67

Obecnie prowadzone jest badanie bezpośrednio porównujące skuteczność zastosowania pazopanibu w porównaniu do sunitynibu w terapii mRCC. Jest to badanie otwarte, III fazy. Badanie to zostało rozpoczęte w sierpniu 2008, a

planowany termin zakończenia to maj 2013. Na grudzień 2011 roku zaplanowano zakończenie zbierania wstępnych wyników badania.

Źródło: AW- 68

6.1.3.2. *Bezpieczeństwo*

Ocena stosowania sunitynibu w analizowanym wskazaniu oceniana była dotychczas trzykrotnie. Podstawą oceny bezpieczeństwa była dostarczona przez podmiot odpowiedzialny analiza efektywności klinicznej [redacted]. Przy kolejnych analizach weryfikacyjnych każdorazowo dokonywano uaktualnienia dostępnych publikacji naukowych. Do niniejszej analizy weryfikacyjnej włączono odnalezione doniesienia naukowe dostępne w maju 2011 roku (data wyszukiwania doniesień naukowych).

6.1.3.2.1. *Informacje z raportu*

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

Uwaga analityka:

Zależna od zdrowia jakość życia, zarówno ogólna (FACT-G), jak i swoista dla choroby (FKSI) przekroczyły dolną (a nie górną) wartości przedziału MID (minimal important differenc), dla FKSI wynoszącą 3, a dla FACT-G 5 punktów, co można interpretować jako graniczną istotność kliniczną. Obecnie dostępne są nowsze wyniki bazujące na badaniu Motzer, obejmujące dłuższy okres obserwacji (wyniki umieszczone zostały w części dotyczącej oceny efektywności klinicznej).

### 6.1.3.2.2. Informacje z innych źródeł

Informacje dodatkowo zamieszczone przez analityków AOTM we wcześniejszych (3) analizach weryfikacyjnych:

„Poniższe uzupełniające informacje nt. działań niepożądanych pochodzą z rekomendacji w innych państwach dokonanych na podstawie oceny tego samego badania porównującego sunitynib z IFN alfa, które wykorzystano w niniejszym wniosku, choć prawdopodobnie na podstawie pełniejszego opisu jego wyników niż w publikacji Motzer2007”.

„Przedstawiono profil działań niepożądanych w obu grupach (leczonej sunitynibem i IFN alfa), przy czym należy zauważyć, że mediana dni leczenia sunitynibem była o 37% większa niż IFN alfa. Działania niepożądane uznane za związane z leczeniem zanotowano u 357/375 (95.2%) leczonych sunitynibem i u 329/360 (91.4%) leczonych IFN alfa, w tym poważne (*serious*)\* odpowiednio u 116 (31%) i u 79 (22%). W wyniku ciężkich działań niepożądanych związanych z leczeniem zmarł 1 chory w grupie sunitynibu i 2 w grupie IFN alfa. Działania niepożądane związane z leczeniem sunitynibem zgłaszane przez  $\geq 20\%$  chorych to: działania ogólnoustrojowe (zmęczenie, zaburzenia smaku, jadłowstręt, zapalenie błon śluzowych, osłabienie), działania ze strony układu pokarmowego (biegunka, nudności, dyspepsja, zapalenie jamy ustnej, wymioty), objawy skórne (zespół dłoń-stopą, pokrzywka) i nadciśnienie.”

„66 chorych spośród 375 (17,6%) w grupie sunitynibu i 18 spośród 360 (5%) w grupie IFN alfa zgłosiło co najmniej ciężkie (*grave*)\* działania niepożądane związane z leczeniem.”

\* Różnica wynika prawdopodobnie z różnych definicji poważnych działań niepożądanych.”

„Nowe dane nt. bezpieczeństwa terapii zaniepokoiły analityków australijskiego PBAC: w abstrakcie konferencyjnym przedstawionym na Genitourinary Cancers Symposium 2008 ogłoszono (doświadczenie jednego ośrodka, 48 chorych), że u ok. 15% leczonych sunitynibem może się rozwinąć niewydolność serca (wcześniej donoszono o 8%), czasami nieodwracalna, mimo wstrzymania terapii. Wymaga to monitorowania kardiologicznego podczas leczenia. W przeglądzie systematycznym z metaanalizą (AW-24\*) wykazano, że podczas leczenia sunitynibem (różnych nowotworów) nadciśnienie rozwija się u 21,6% chorych (95%CI: 18,7-24,8%), w tym nadciśnienie wysokiego stopnia u 6,8% (95%CI: 5,3-8,8%).”

„Obecnie dostępne są nowe doniesienia nt. bezpieczeństwa w postaci abstraktów konferencyjnych wystąpień z dorocznej konferencji ASCO 2008. Porta et al. przeanalizowali dane nt. bezpieczeństwa sunitynibu u 2117 chorych uczestniczących w badaniu otwartym, porównując działania niepożądane (*adverse events*, AE) występujące w krótkiej (<6 mies.) i długiej (>6 mies.) terapii. AE 3 i 4 stopnia wystąpiły u 12% i 39% chorych leczonych do i powyżej 6 mies. Najczęstsze były: męczliwość (2% vs 6%), biegunka (1% vs 4%), zapalenie błon śluzowych (<1% vs 2%) i nudności (<1% i 1%); spośród wskaźników laboratoryjnych, przemijające AE st. 3 i 4 dotyczyły trombocytopenii (2% vs 6%) i neutropenii (<1% vs 5%). 13% chorych wypadających z krótkotrwałej terapii z powodu działań niepożądanych vs 8% wypadających z terapii długotrwałej sugeruje niekumulowanie się ciężkiej toksyczności sunitynibu.

Kolejne abstrakty konferencyjne donoszą o wysokim odsetku skórnych AE stopnia 2 i 3 (40 chorych; mediana czasu leczenia 115 dni; 30% chorych siwiejących, 27% - zespół dłoń-stopą, 22% - hiperkeratoza w dystalnych częściach ciała, 15% rumień moszny, 12% - zapalenie błon śluzowych) oraz 15% odsetku objawowej niewydolności serca stopnia 3/4 (48 leczonych sunitynibem chorych na mRCC i GIST) (por.: nadciśnienie u 21,6% chorych (95%CI: 18,7-24,8%), w tym nadciśnienie wysokiego stopnia u 6,8% (95%CI: 5,3-8,8%) w przeglądzie systematycznym z metaanalizą (AW-24\*).

Odnaleziono też publikacje z Cancer na temat niewydolności serca [AW-25\*] i makrocytozy [AW-26\*] związanej z leczeniem sunitynibem – retrospektywne przeglądy doświadczeń pojedynczych ośrodków w warunkach praktyki klinicznej. Niewydolność serca, potencjalnie śmiertelna, pojawiła się u 6 z 224 (2,7%) leczonych sunitynibem wkrótce po rozpoczęciu terapii (średnio po 22 dniach), co stwarza konieczność dokładnego monitorowania pacjentów. U leczonych sunitynibem (ale nie sorafenibem) w ciągu 3 mies. od rozpoczęcia terapii pojawia się istotna makrocytoza (mediana 5,1 femtolitra w porównaniu ze stanem wyjściowym,  $p < 0,001$ ), przemijająca w ciągu 2-4 mies. po zakończeniu leczenia.”

\* przytoczone załączniki dotyczą odpowiednich, wcześniejszych analiz weryfikacyjnych

Źródło: AW-19, AW-20, AW-21, AW-22, AW-23, AW-24, AW-25, AW-26

**Informacje dodatkowo odnalezione przez analityków AOTM w wyniku aktualnego (maj 2011r.) wyszukiwania doniesień naukowych:**

W publikacji Motzer 2009 (AW-29) przedstawiono zaktualizowane, najczęściej występujące w badaniu działania niepożądane<sup>4</sup> i nieprawidłowości w wynikach badań laboratoryjnych:

Działanie niepożądane*	Sunitynib (%) n=375		IFN-a (%) n=360	
	Wszystkie stopnie	3 lub 4 stopień	Wszystkie stopnie	3 lub 4 stopień
Jakiegokolwiek*	99 (n=372)	77 (n=290)	99 (n=355)	55 (n=197)
<u>Biegunka*</u>	61	9/0	15	1/0
Zmęczenie	54	11/0	52	13/<1
<u>Nudności*</u>	52	5/0	35	1/0
Zaburzenia smaku	46	<1/0	15	0/0
Anoreksja	34	2/0	28	2/0
Zaburzenia dyspeptyczne	31	2/0	5	<1/0
<u>Wymioty*</u>	31	4/0	12	1/0
<u>Nadciśnienie*</u>	30	12/0	4	1/0
Zapalenie jamy ustnej	30	1/0	4	<1/0
<u>Zespół dłoń-stopą*</u>	29	9/0	3	1/0
Przebarwienia skóry	27	<1/0	1	0/0
Zapalenie błon śluzowych	26	2/0	3	1/0
Wysypka	24	1/<1	8	<1/0
Suchość skóry	21	<1/0	6	0/0
<u>Astenia*</u>	20	7/<1	19	4/0
Zmiana zabarwienia włosów	20	0/0	1	0/0
<b>Badania laboratoryjne</b>				
<u>Leukopenia*</u>	78	8/0	57	2/0
<u>Neutropenia*</u>	77	16/2	50	8/1
Anemia	79	6/2	70	5/1
Podwyższenie kreatyniny	70	<1/<1	51	<1/0
<u>Trombocytopenia*</u>	68	8/1	26	1/0
<u>Limfopenia*</u>	68	16/2	69	24/2
<u>Hiperlipazemia*</u>	56	15/3	46	7/1
Podwyższony AST	56	2/0	38	2/0
Podwyższony ALT	51	2/<1	40	2/0
<u>Podwyższone stężenie kwasu moczowego*</u>	46	0/14	33	0/8

<sup>4</sup> Wg NCI-CTCAE

<b>Hyperamylazemia</b>	35	5/1	32	3/<1
------------------------	----	-----	----	------

\* porównanie dla występowania działań niepożądanych (suma stopni 3 i 4) pomiędzy grupą leczoną sunitynibem i IFN-a istotne statystycznie (p<0,05)

— działanie niepożądane - częstsze dla grupy leczonej sunitynibem

— działanie niepożądane - częstsze dla grupy leczonej IFN-a

Oprócz najczęściej występujących działań niepożądanych autorzy publikacji zwrócili także uwagę na zgłaszane przypadki zmniejszenia frakcji wyrzutowej lewej komory oraz niedoczynność tarczycy:

Działanie niepożądane*	Sunitynib (%) n=375 n (%)		IFN-a (%) n=360	
	Wszystkie stopnie n (%)	3 lub 4 stopień n (%)	Wszystkie stopnie n (%)	3 lub 4 stopień n (%)
<b>Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory</b>	50 (13%)	10 (3%) / 0 (0%)	12 (3%)	3 (1%) / 0 (0%)
<b>Niedoczynność tarczycy</b>	51 (14%)	6 (2%) / 0 (0%)	6 (2%)	1 (<1%) / 0 (%)

Według autorów badania zalecany jest rutynowy monitoring funkcji tarczycy z ewentualną suplementacją hormonalną.

#### Zgony w trakcie badania

W trakcie badania stwierdzono:

- 23 zgony w grupie leczonej sunitynibem (w tym 2 pacjentów pierwotnie w grupie leczonej IFN-a, którzy przeszli do grupy leczonej sunitynibem)
- 20 zgonów w grupie leczonej IFN-a

Ustalono, że przyczynami zgonów były:

- dla grupy leczonej sunitynibem (23)
  - progresja choroby (19)
  - ostra niewydolność nerek (1)
  - krwotok z żołądka (1)
  - niewydolność oddechowa (1)
  - nağła śmierć (1)**
- dla grupy leczonej IFN-a (20)
  - progresja choroby (15)
  - zaburzenia akcji serca (1)**
  - zawał mięśnia sercowego (1)**
  - niewydolność oddechowa (1)
  - krwotok mózgowy (1)
  - wewnątrzczaszkowe krwawienie z guza (1)

Wyboldowane przyczyny zgonu uznane zostały według oceny autorów badania za związane z leczeniem.

Analogiczne działania niepożądane oraz wartości częstości ich występowania przedstawione zostały w wynikach badania dodatkowo odnalezionego przez analityków AOTM [AW-30] obejmującego mniejszą populację pacjentów.

#### Incydenty zatorowo-zakrzepowe

Analitycy AOTM odnaleźli doniesienie naukowe dotyczące analizy występowania przypadków zdarzeń zatorowo-zakrzepowych<sup>5</sup> w trakcie stosowania TKI (sunitynib, sorafenib). Doniesienie naukowe jest przeglądem systematycznym z metaanalizą, mające na celu określenie częstości występowania ryzyka względnego związanego ze stosowaniem sunitynibu i sorafenibu (w leczeniu różnego rodzaju nowotworów, w tym RCC). Do metaanalizy włączono badania fazy II, III oraz programy rozszerzonego dostępu.

Częstość występowania ATE w grupie sunitynibu i sorafenibu 1,4 % (95% CI 1,2% do 1,6%). W rozbiciu na poszczególne interwencje przedstawia się następująco:

<sup>5</sup> Obejmujące zator tętniczy, udar niedokrwienny, niedokrwienie mózgu, zawał serca, niedokrwienie mięśnia sercowego



	Sunitynib	Sorafenib
Częstość występowania incydentów zakrzepowo-zatorowych	1,3 % (95% CI 1 % do 1,6%)	1,7 % (95% CI 1,1 % do 2,4 %)

\*różnica częstości zdarzeń nieistotna statystycznie (P=0,35)

Przedstawiono także wynik ryzyka względnego wystąpienia ATE w grupie:

- leczonej sunitynibem bądź sorafenibem do grupy kontrolnej (placebo)

RR 3,03 (95% CI 1,25 do 7,37; P=0,015)

- leczonej sunitynibem do grupy kontrolnej (placebo)

RR 2,39 (95% CI 0,25 do 49,4)

- leczonej sorafenibem do grupy kontrolnej (placebo)

RR 3,1 (95% CI 1,22 do 7,85)

Różnice dwóch ostatnich wyników nie były istotne statystycznie (P=0,89)

Źródło: AW-29, AW-30, AW-31

### **Informacje dotyczące bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent**

#### Zmiana sposobu dawkowania

W przypadku GIST i MRCC można stopniowo dokonywać zmian dawkowania Sutent'u za każdym razem o 12,5 mg, zależnie od indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka dobową nie powinna być większa niż 75 mg i nie powinna być mniejsza niż 25 mg.

W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

Stosowanie produktu SUTENT u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami (około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u której zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej).

#### Działania niepożądane

„Najczęstszymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi z leczeniem produktem SUTENT u pacjentów z guzami litymi były:

- zator tętnicy płucnej (1%),
- trombocytopenia (1%),
- krwotok z guza (0,9%),
- gorączka neutropeniczna (0,4%) i
- nadciśnienie tętnicze (0,4%).

Do najczęstszych działań niepożądanych związanych z leczeniem (wystąpiły u co najmniej 20% pacjentów) o dowolnym stopniu nasilenia należały:

- uczucie zmęczenia;
- zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: biegunka, nudności, zapalenie jamy ustnej, objawy dyspeptyczne i wymioty;
- przebarwienia skórne;
- zaburzenia smaku i anoreksja.

Uczucie zmęczenia, nadciśnienie tętnicze i neutropenia **były najczęstszymi**, związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi **o maksymalnym stopniu ciężkości 3** u pacjentów z guzami litymi, a podwyższona aktywność lipazy była najczęstszym działaniem niepożądanym **o maksymalnym stopniu ciężkości 4**.

Zapalenie i niewydolność wątroby występowały u <1% pacjentów, a wydłużenie odstępu QT u < 0,1% pacjentów”

„Prowadzące do zgonu zdarzenia niepożądane (...) , których związek ze stosowaniem sunitynibu uznano za możliwy, obejmowały (m.in.) niewydolność wielonarządową, rozsiane krzepnięcie wewnątrznaczyniowe, krwotok do jamy otrzewnej, rabdomiolizę, epizody mózgowo-naczyniowe, odwodnienie, niewydolność nadnerczy, niewydolność nerek, niewydolność układu oddechowego, wysięk opłucnowy, odmę opłucnową, wstrząs lub nagły zgon.”

Szczegółowe, tabelaryczne, zestawienie działań niepożądanych, które zostały zgłoszone przez >2% pacjentów z GIST i MRCC oraz u > 5% pacjentów z pNET w badaniu III fazy, według klasyfikacji układów i narządów, częstości występowania i stopnia ciężkości (NCI-CTCAE) znajdują się w załączniku AW-11.

Po wprowadzeniu produktu Sutent do obrotu zgłaszano spontaniczne oraz ciężkie zdarzenia niepożądane obserwowane w czasie aktualnie prowadzonych badań, programów rozszerzonego dostępu, badań w dziedzinie farmakologii klinicznej oraz badań wstępnych dotyczących dotychczas niezarejestrowanych wskazań.

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze
  - częstość nie znana<sup>6</sup> – zgłaszano przypadki ciężkiego zakażenia, z neutropenią lub bez, włącznie z zapaleniem płuc, niektóre przypadki zakończone zgonem
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego
  - częstość nie znana (mikroangiopatia zakrzepowa)
- Zaburzenia układu immunologicznego
  - częstość nie znana (obrzęk naczynioruchowy, reakcje nadwrażliwości)
- Zaburzenia endokrynologiczne
  - częstość nie znana (nadczynność tarczycy, po której czasem następowała niedoczynność tarczycy)
- Zaburzenia serca:
  - niezbyt często (niewydolność serca, zastoinowa niewydolność serca, niewydolność lewokomorowa)
  - rzadko (wydłużenie odstępu QT, częstoskurcz typu *torsade de pointes*)
  - częstość nie znana (kardiomiopatia, płyn w osierdziu)
- Zaburzenia żołądka i jelit:
  - niezbyt często (zapalenie trzustki)
  - rzadko (perforacja przewodu pokarmowego)
- Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych
  - niezbyt często (niewydolność wątroby)
  - częstość nie znana (zapalenie wątroby)
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:
  - częstość nie znana (miopatia i (lub) rabdomioliza niekiedy z towarzyszącą ostrą niewydolnością nerek, tworzenie się przetok, nieprawidłowy proces gojenia się ran, martwica kości szczęki/żuchwy)
- Zaburzenia nerek i układu moczowego:
  - częstość nie znana (niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, która w niektórych przypadkach kończyła się zgonem, białkomocz, zespół nerczycowy)
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:
  - częstość nie znana (wysięk opłucnowy, zator tętnicy płucnej, w niektórych przypadkach prowadzący do zgonu, oraz niewydolność oddechowca)
- Badania diagnostyczne:
  - często (podwyższone stężenie TSH)

Źródło: AW-11

### **Ostrzeżenia i zalecane środki ostrożności**

W dokumencie FDA zatwierdzającym sunitynib (Sutent) do stosowania (zaktualizowanym w 2010 roku) zwrócono uwagę na możliwość wystąpienia:

- hepatotoksyczności
  - krwawienia i incydentów zatorowości
  - nadcisnienia
  - dysfunkcji lewej komory
  - wydłużenie odstępu QT
- w trakcie stosowania sunitynibu.

Źródło: AW-35

### **Badanie rozszerzonego dostępu**

Analitycy AOTM odnaleźli publikację dotyczącą stosowania sunitynibu w mRCC w **badaniu rozszerzonego dostępu**

[AW-28]).

<sup>6</sup> bardzo częste ( $\geq 1/10$ ), częste (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt częste (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadkie (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $> 1/1000$ ), bardzo rzadkie ( $< 1/10\ 000$ ), nie znane (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Jest to badanie niezaślepienie, do którego włączono 4371 pacjentów. Badanie miało na celu ocenę bezpieczeństwa i skuteczności w populacji pacjentów, którzy nie spełniali kryteriów włączenia do dotychczasowych badań II i III fazy (włączano m. in. pacjentów z wszystkimi rodzajami mRCC). Mediana ilości cykli terapii wynosiła 5, mediana obserwacji 11,6 miesiąca.

Najczęstsze powody braku kontynuowania leczenia:

- brak skuteczności leczenia 27% (n=1168)
- działania niepożądane 8% (n=362)
- wycofanie zgody 6% (n=362)

Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane związane z leczeniem:

- biegunka 44% (n=1936)
- zmęczenie 37% (n=1606)
- nudności 34% (n=1469)
- zapalenie błon śluzowych 28% (n=1240)
- trombocytopenia 22% (n=949)
- anemia 15% (n=669)
- neutropenia 15% (n=662)

Najczęstsze zgłaszane działania niepożądane w stopniu 3 i 4:

- zmęczenie 8% (n=344)
- trombocytopenia 8% (n=338)
- zespół dłoń-stopa 6% (n=266)
- astenia 6% (n=272)
- neutropenia 6% (n=266)
- biegunka 5% (n=202)
- nadciśnienie 5% (n=223)

Według autorów uzyskane wyniki potwierdzają wcześniejsze obserwacje, że u pacjentów dłużej leczonych obserwuje się większą częstość występowania działań niepożądanych.

Źródło: AW-28

#### Porównanie pośrednie zastosowania pazopanibu w I rzucie terapii mRCC w porównaniu z sunitynibem

Odnaleziono doniesienie naukowe (Kilonzo 2010, szczegółowy opis w rozdziale dotyczącym efektywności klinicznej), w którym dokonano porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a interferonem  $\alpha$ , a następnie porównania pośredniego pomiędzy pazopanibem a sunitynibem (przez wspólny komparator interferon  $\alpha$ ).

Porównanie pośrednie (przez IFN) specyficznych działań niepożądanych (dotyczy wszystkich stopni nasilenia) pomiędzy pazopanibem i sunitynibem wskazuje na ogólnie niższy współczynnik ryzyka dla pazopanibu, jakkolwiek jedynie dla zmęczenia jest on istotny statystycznie (HR 0.21, 95% CI 0.06 to 0.77). Współczynniki ryzyka dla łysienia (HR 3.63, 95% CI 0.05 do 253.99) i nadciśnienia (HR 2.69, 95% CI 0.11 to 63.56) były średnio niższe dla sunitynibu, ale różnice nie były istotne statystycznie.

#### Hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna

W jednym z badań dotyczących leczenia przerzutowego raka nerki u 5 na 12 osób stosujących łącznie sunitynib i bewacizumab wystąpiła hemolityczna niedokrwistość mikroangiopatyczna. U dwóch pacjentów rozwinęła się ciężkie nadciśnienie oraz encefalopatia.

Źródło: AW-37

## 6.2. Efektywność ekonomiczna

uwzględnioną w poprzednich analizach weryfikacyjnych dotyczących zasadności finansowania ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu raka nerki.

### 6.2.1. Kompletność dowodów naukowych

(Źródło: AW- 15). Ponadto w Analizie Weryfikacyjnej z roku 2009 przedstawiono wyniki analizy kosztów-użyteczności wykonanej na potrzeby NICE (Źródło: AW-60). W niniejszym raporcie przedstawiono w skrócie przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny, wyniki analizy kosztów-użyteczności wykonanej na potrzeby NICE, a także nowe dowody naukowe nie uwzględnione we wcześniejszych Analizach Weryfikacyjnych dotyczących tematu.

### 6.2.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Ocenę analizy kosztów-efektywności przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny

### 6.2.3. Wyniki

#### 6.2.3.1. Informacje z raportu


#### 6.2.3.2. Informacje z innych źródeł

W ostatecznym raporcie dla potrzeb NICE szczegółowo przedstawiono i przedyskutowano oszacowania efektów i kosztów (Źródło: AW-60), uwzględniając tak modelowanie z analiz wnioskodawcy, jak i niezależnego ośrodka akademickiego. Zakwestionowano wyliczenia na podstawie danych chorych nieleczonych drugoliniowo. Wyniki raportu NICE zostały przedstawione w Analizie Weryfikacyjnej z 2009 roku (Źródło: AW- 19), a także przytoczone poniżej.

Tabela. Możliwe oszacowania ICER (QALY) (Źródło: AW-60); założono schemat podziału kosztów (risk-sharing scheme), w którym producent pokrywa koszt pierwszego cyklu terapii.

Założenia modelu	ICER(QALY)
Model wnioskodawcy (horyzont do końca życia, dyskontowanie 3,5% rocznie, parametry efektywności z analizy ITT)	72 000 GBP
Model akademicki (horyzont 10 lat, dyskontowanie 3,5% rocznie, parametry efektywności z analizy ITT)	105 000 GBP
Model wnioskodawcy (j.w., parametry efektywności z analizy ITT, OS dla IFN $\alpha$ z analizy danych chorych nieleczonych drugoliniowo)	49 300 GBP
Model akademicki (j.w., parametry efektywności z analizy ITT, OS dla IFN $\alpha$ z analizy danych chorych nieleczonych drugoliniowo)	54 300 GBP
Model wnioskodawcy (j.w., parametry efektywności z analizy danych chorych nieleczonych drugoliniowo) – wyliczenie zakwestionowane przez NICE: uwzględnia jedynie dane wybranych chorych, łamiąc randomizację	29 400 GBP

Ostatecznie NICE uznał, że ICER(QALY) może mieścić się w zakresie 50 000-105 000 GBP.

Równocześnie NICE zmienił zasady rekomendowania finansowania leków, które mogą wydłużyć przeżycie chorych o krótkim oczekiwanym czasie przeżycia. Lek zalicza się do tej kategorii, jeśli spełnia równocześnie 4 warunki: jest wskazany u chorych o oczekiwanym czasie przeżycia do 24 mies., wydłuża przeżycie o co najmniej 3 mies. w porównaniu z dotychczasową praktyką, brak innego leczenia o podobnej skuteczności, jest wskazany w wąskiej populacji chorych. Nie określono progu ICER, poniżej którego decyzja o finansowaniu jest pozytywna (dla ogółu leków

– 30 tys. GBP). Sunitynib zalicza się do opisanej kategorii leków (Źródło: AW-60), wskutek czego uzyskał rekomendację pozytywną w kwestii finansowania leczenia z funduszy publicznych w Anglii i Walii w pierwszoliniowej terapii chorych na zaawansowanego/przerzutowego raka nerkowokomórkowego o korzystnym/pośrednim rokowaniu. Stosując angielskie wyniki efektywności (Tabela. Wyniki oceny efektywności klinicznej sunitynibu w porównaniu z IFN $\alpha$  w analizach wykonanych na potrzeby NICE) (Źródło: AW-60, AW-61))

możemy oszacować ICER (QALY) jako mieszczący się w zakresie (Tabela poniżej).

Tabela. Wyniki analizy kosztów efektywności dla porównania sunitynibu z IFN $\alpha$  z ostatniej analizy podmiotu odpowiedzialnego w zestawieniu z wynikami analizy NICE (Źródło: AW-15)

Parametr	Scenariusz podstawowy z analiz polskiego wnioskodawcy	Scenariusz podstawowy NICE (analiza ITT)	Scenariusz optymistyczny NICE – model wnioskodawcy	Scenariusz optymistyczny NICE – model akademicki
Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby ( $\Delta$ PFLYG)		0,50	0,68	0,69
Liczba zyskanych lat życia ( $\Delta$ LYG)		0,22	0,84	0,86
Przyrost QALY		0,20	0,64	
Przyrost kosztów (sunitynib–IFN $\alpha$ )				
ICER(PFLYG)				
ICER(LYG)				
ICER(QALY)				

\* wyliczone przez analityka AOTM.

W dniu kwietnia 2011 roku wystąpiono do podmiotu odpowiedzialnego z prośbą o przekazanie modelu w wersji elektronicznej umożliwiającego ocenę zmiany wartości parametrów modelu na jego wyniki wraz z podaniem aktualnej ceny preparatu (Źródło: AW- 69). Niestety nie otrzymano ani wspomnianego modelu, ani informacji na temat aktualnej ceny. Według danych NFZ (Źródło: AW- 27) koszt 1mg sunitynibu wynosi

## Nowe dowody naukowe:

### Benedict 2011

Ocena ekonomiczna I rzutu terapii mRCC przy zastosowaniu sunitynibu w porównaniu z sorafenibem (US) oraz bewacizumabem+ interferon  $\alpha$  (US oraz Szwecja). W procesie oceny wykorzystano pośrednie porównanie skuteczności klinicznej uwzględnionych terapii. Dla sunitynibu istnieją najbardziej wiarygodne dane dotyczące efektywności klinicznej. Analiza została przeprowadzona z wykorzystaniem modelu Markowa (struktura modelu pokrywa się z modelem Markowa wykorzystanym w analizie przedstawionej przez polski podmiot odpowiedzialny). Horyzont czasowy analizy obejmował 10 lat. Zarówno koszty, jak i efekty zdrowotne objęto dyskontowaniem 3%. Za względu na brak danych dotyczących wartości użyteczności dla sorafenibu i bewacizumabu z interferonem  $\alpha$ , przyjęto wartość użyteczności sunitynibu w pierwszym przypadku oraz wartość użyteczności interferonu  $\alpha$  w drugim przypadku. Analiza została przeprowadzona na zlecenie firmy Pfizer Inc.

Tabela. Wyniki analizy kosztów efektywności dla porównania sunitynibu z sorafenibem i bewacizumabem+interferon  $\alpha$  (Źródło: AW- 70)

US	Koszty całkowite (\$)	Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby ( $\Delta$ PFLYG)	Liczba zyskanych lat życia ( $\Delta$ LYG)	Przyrost QALY	ICER (\$)
Sunitynib	369 346,80	1,346	2,900	1,876	-
Sorafenib	382 922,67	0,826	2,743	1,706	Sunitynib dominuje
Bewacizumab +interferon $\alpha$	437 144,46	1,152	2,670	1,714	Sunitynib dominuje

Szwecja	Koszty całkowite (\$)	Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby ( $\Delta$ PFLYG)	Liczba zyskanych lat życia ( $\Delta$ LYG)	Przyrost QALY	ICER (\$)
Sunitynib	167 950,66	1,346	2,900	1,862	-
Bewacizumab +interferon $\alpha$	215 214,66	1,152	2,670	1,703	Sunitynib dominuje

### Coon 2010

Niezależny przegląd systematyczny dotyczący efektywności klinicznej oraz ocena efektywności kosztowej bewacizumabu, sorafenibu, sunitynibu oraz temsirolumusu w leczeniu pacjentów z rakiem nerki (Źródło: AW- 64 ). Analiza została oparta o dowody naukowe uzyskane w ramach systematycznego przeglądu literatury, a także bezpośrednio z wniosków złożonych przez producentów do NICE. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika za świadczenia medyczne (NHS oraz personal social services, PSS) w Wielkiej Brytanii.

Model Markowa wykorzystany w analizie obejmuje trzy stany: stan bez progresji, progresja, śmierć. Horyzont czasowy analizy obejmuje 10 lat. Dla sunitynibu możliwe było przeprowadzenie oceny tylko dla I rzutu leczenia w porównaniu do interferonu  $\alpha$  oraz bewacizumabu + interferon  $\alpha$ . W analizie uwzględniono strategię risk- sharing`u firmy Pfizer (NHS nie ponosi kosztów za pierwszy cykl terapii przy zastosowaniu sunitynibu).

W porównaniu z interferonem zastosowanie sunitynibu wiąże się z przyrostem efektów zdrowotnych 0,53 LYG oraz 0,44 QALY oraz z wyższymi kosztami o £ 31 185. ICER wynosi £58 647/LYG oraz £71 462/QALY.

W porównaniu z bewacizumabem+ interferon  $\alpha$  zastosowanie sunitynibu jest terapią dominującą (większe efekty zdrowotne i niższe koszty terapii).

(Źródło: AW- 64 )

## 6.3. Skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono dostarczoną przez podmiot odpowiedzialny [redacted] oraz opinię Prezesa NFZ z dnia 06.06.2011 roku.

[redacted] Analizę dostarczono jedynie w wersji papierowej, bez wersji elektronicznej, a zwłaszcza bez kalkulatora excelowskiego, który pozwoliłby zweryfikować poprawność obliczeń. Agencja w kwietniu 2011 roku zwróciła się z prośbą do podmiotu odpowiedzialnego o uaktualnienie analizy wpływu na system ochrony zdrowia, w szczególności o przesłanie modeli wykorzystywanych w analizie, ze zaktualizowanymi wartościami uwzględnionych w nich parametrów.

Źródło: AW-18, AW-38, AW-69

### 6.3.1. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

[redacted]

„Oceniana analiza wpływu na system opieki zdrowotnej [AW-4\*] przedstawia wpływ zastąpienia dotychczas stosowanych technologii nową, pokazując obciążenie budżetu systemu ochrony zdrowia [redacted]

W analizie niejednoznacznie określono liczebność włączanej populacji [redacted] (zgodnie z listem przewodnim wnioskodawcy [AW-9\*]), w opisie populacji (1.1 na str. 6 i 1.5.1 na str. 8) wspomnianych jest [redacted]. W ponownym wniosku [AW-9\*] producent uzasadnia taką liczebność populacji doświadczeniami z badania klinicznego; eksperci szacują populację kwalifikowaną do programu na [redacted] [AW-5\*,AW-26\*]. [redacted]

co w sumie nie spowoduje niekorzystnych dla płatnika zmian wyników.

\* wymienione załączniki odnoszą się do III analizy weryfikacyjnej (z 2009 roku)

Źródło: AW-19

## 6.3.2. Wyniki

### 6.3.2.1. Informacje z raportu

[redacted], sprzed włączenia sunitynibu do programu terapeutycznego leczenia raka nerki. Obecnie AOTM posiada dane NFZ dotyczące finansowania przedmiotowej technologii we wskazanym programie terapeutycznym (dane za 2010 rok) oraz prognozy NFZ na lata kolejne. Biorąc pod uwagę, że prognozy NFZ oparte są o faktyczne dane dotyczące refundacji sunitynibu w programie terapeutycznym leczenia raka nerki pochodzące z 2010 roku, dotyczą prognozy na kolejne lata (2012-2016) oraz że prognoza wysokości wydatków budżetowych przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny w przedmiotowej analizie wpływu na budżet płatnika publicznego (aktualizacja w 2008 roku) dotyczy w głównej mierze lat ubiegłych (2009-2010) analitycy AOTM zdecydowali się przedstawić wyniki zaprezentowane w ostatniej analizie weryfikacyjnej, bez szczegółowego ich omawiania, natomiast skupić się na wynikach i prognozach wydatków przedstawionych w opinii Prezesa NFZ z 06.06.2011 roku.

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Źródło: AW-19

### 6.3.2.2. Informacje z innych źródeł

**Wydatki NFZ na leczenie sunitynibem w ramach obecnego programu terapeutycznego leczenia raka nerki, chemioterapii niestandardowej w latach 2009-2010 oraz prognoza wydatków na lata 2012-2016 w sytuacji wdrożenia nowego programu terapeutycznego leczenia raka nerki**

Sunitynib finansowany jest obecnie przez NFZ w ramach programu chemioterapia niestandardowa (jedynie w ramach kontynuacji leczenia) oraz w programie terapeutycznym leczenia raka nerki.

**Wydatki NFZ na leczenie sunitynibem w ramach programu chemioterapia niestandardowa dla wskazania rak nerki (ICD-10: C64):**

Rok	Nazwa produktu handlowego	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2009	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Rok	Nazwa produktu handlowego	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2010			

**Wydatki NFZ na leczenie sunitynibem w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki (ICD-10: C64):**

Rok	Terapeutyczny program zdrowotny	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2010	LECZENIE RAKA NERKI		

**Wydatki łączne NFZ na leczenie sunitynibem we wskazaniu rak nerki (ICD-10: C64) w ramach programu terapeutycznego leczenia raka nerki oraz chemioterapii niestandardowej:**

Rok	Nazwa produktu handlowego	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2009	SUTENT® - chemioterapia niestandardowa		
2010	SUTENT® chemioterapia niestandardowa (kontynuacja leczenia) oraz program terapeutyczny leczenia raka nerki		

W latach 2009-2010 zwraca uwagę znaczny spadek liczby pacjentów leczonych interferonem w ramach Katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii nowotworów we wskazaniu wg ICD-10 C64:

Rok	Nazwa substancji czynnej	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2009	5.08.03.0000387 INTERFERON ALFA		
2009	5.08.03.0000384 INTERFERONUM ALFA-2A		
2009	5.08.03.0000388 INTERFERON ALFA		
2009	5.08.03.0000385 INTERFERONUM ALFA-2B		
2009	5.08.03.0000429 DARBEPOETIN ALFA		
<b>Suma końcowa</b>			
2010	5.08.03.0000387 INTERFERON ALFA		
2010	5.08.03.0000388 INTERFERON ALFA		
2010	5.08.03.0000384 INTERFERONUM ALFA-2A		
2010	5.08.03.0000385 INTERFERONUM ALFA-2B		
<b>Suma końcowa</b>			

**Uwagi analityka:**

Skokowy wzrost w 2010 roku ogólnej liczby pacjentów leczonych sunitynibem (przy jednoczesnym spadku liczby pacjentów leczonych sunitynibem w ramach chemioterapii niestandardowej) oraz spadek liczby pacjentów leczonych interferonem we wskazaniu rak nerki może wskazywać na coraz częstszy wybór sunitynibu zamiast interferonu przy wyborze stosowanej terapii w leczeniu raka nerki.





roczny koszt realizacji nowego programu dla zastosowania sunitynibu w leczeniu pierwszorazowym oszacowano na:

	Prognoza				
	2012	2013*	2014	2015	2016
Populacja					
Koszt substancji czynnej					
Koszty diagnostyki i realizacji programu					
<b>SUMA KOSZTÓW</b>					

\* zestawieniu NFZ widnieje data 2012

#### Uwagi analityka:

Do stanowiska Prezesa NFZ nie załączono szczegółowego modelu (ani np. plików excell z wyliczeniami wielkości prognozowanych wydatków), w szczególności dotyczącego szacowania wielkości populacji leczonej sunitynibem w nowym programie terapeutycznym, co uniemożliwia analitykom zweryfikowanie poprawności wyliczeń.



Źródło: AW-38 oraz wyliczenia własne na podstawie AW-38

#### 6.3.3. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne



Źródło: AW-19

Obecna ocena wpływu nowej technologii na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych jest zbieżna z powyższą oceną.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Zlecenie MZ nie jest związane z wnioskiem producenta.

### 7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

„Finansowanie sunitynibu stosowanego w ramach pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego (histologiczny typ – rak jasnokomórkowy) z **grupy korzystnego lub pośredniego rokowania** uzasadniają wyniki badania III fazy [Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Sunitynib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356: 115-124], które wykazało **znamienną przewagę w porównaniu do interferonem- $\alpha$  pod względem wskaźnika obiektywnych odpowiedzi klinicznych** (31% wobec 6% –  $p < 0,001$ ) **i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby** (11 wobec 5 miesięcy – HR 0,42;  $p < 0,001$ ). U ponad 90% chorych wykonano wcześniej nefrektomię. U większości (ponad 90%) chorych stwierdzono stopień sprawności 0 lub 1 według klasyfikacji WHO. **Znamienną wyższość sunitynibu stwierdzono również pod względem wskaźników jakości życia** [Cella D, Li JZ, Cappelleri JC i wsp. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3763-3769]. **Analiza czasu przeżycia całkowitego wykazała wyraźną różnicę na korzyść leczenia sunitynibem w porównaniu z interferonem- $\alpha$  (26,4 i 21,8 miesiące – HR 0,821;  $p = 0,051$ ), która osiągnęła poziom znamienności (HR 0,818;  $p = 0,049$ ) po przeprowadzeniu analizy uwzględniającej kilka czynników stratyfikacyjnych** [Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P i wsp. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590]. **Wydłużenie czasu przeżycia całkowitego stwierdzono również w retrospektywnej analizie populacyjnej przeprowadzonej w Kanadzie** [Heng DY, Chi KN, Murray N i wsp. 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: 776-783].”

Źródło: AW-8

„Lek dający wysoki odsetek odpowiedzi klinicznych w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowo komórkowego. Dodatkowo umożliwia znamienne wydłużenie czasu wolnego od progresji. Trend w kierunku wydłużenia przeżycia całkowitego w ogólnej populacji chorych”

„uzasadnienie stosowania w I linii leczenia uogólnionego raka nerkowo komórkowego. Szczególnie u chorych z dynamicznie postępującym procesem nowotworowym, wymagających uzyskania natychmiastowej odpowiedzi klinicznej (nawet kosztem nasilonych działań niepożądanych)”

Źródło: AW-71

### 7.3. Kluczowe informacje i wnioski z analizy weryfikacyjnej

Stosowanie sunitynibu w mRCC Rada Konsultacyjna oceniała dotychczas trzy razy. Obecna, kolejna ocena wykonana została na zlecenie MZ niewiążące się z wnioskiem producenta. W trakcie obecnej oceny wykorzystano będące w posiadaniu AOTM analizy dostarczone pierwotnie przez podmiot odpowiedzialny [redacted] uzupełnione o wyniki wyszukiwania najnowszych doniesień naukowych. Rada Konsultacyjna wydawała dotychczas 3 rekomendacje dotyczące zasadności finansowania preparatu sunitynib w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami: 2 pierwsze negatywne, ostatnia rekomendacja z 02.03.2009 pozytywna (rekomendacja finansowania w ramach programu terapeutycznego programu zdrowotnego). Obecne zlecenie MZ związane jest z nowotworzonym programem leczenia raka nerki, który w odróżnieniu od obecnego programu jest programem wielolekowym. W projekcie programu, oprócz sunitynibu, przewidziane jest stosowanie interferonu alfa, sorafenibu i pazopanibu.

#### Analiza efektywności klinicznej

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

**Bezpieczeństwo**

[Redacted text block]

**Analiza ekonomiczna**

Tabela. Wyniki analizy kosztów-efektywności dla porównania sunitynibu z IFNα z ostatniej analizy podmiotu odpowiedzialnego (Źródło: AW-15)

Parametr	Scenariusz podstawowy
Liczba zyskanych lat życia (ΔLYG)	[Redacted]
Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby (ΔPFLYG)	[Redacted]

Przyrost QALY	
Przyrost kosztów (sunitynib – IFN $\alpha$ )	
ICER(PFLYG)	

Tabela. Wyniki analizy kosztów efektywności dla porównania sunitynibu z sorafenibem i bewacizumabem+interferon  $\alpha$  (Źródło: AW- 70)

US	Koszty całkowite (\$)	Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby ( $\Delta$ PFLYG)	Liczba zyskanych lat życia ( $\Delta$ LYG)	Przyrost QALY	ICER (\$)
Sunitynib	369 346,80	1,346	2,900	1,876	-
Sorafenib	382 922,67	0,826	2,743	1,706	Sunitynib dominuje
Bewacizumab +interferon $\alpha$	437 144,46	1,152	2,670	1,714	Sunitynib dominuje
Szwecja	Koszty całkowite (\$)	Liczba zyskanych lat przeżycia bez progresji choroby ( $\Delta$ PFLYG)	Liczba zyskanych lat życia ( $\Delta$ LYG)	Przyrost QALY	ICER (\$)
Sunitynib	167 950,66	1,346	2,900	1,862	-
Bewacizumab +interferon $\alpha$	215 214,66	1,152	2,670	1,703	Sunitynib dominuje

#### Analiza wpływu na budżet

Sunitynib jest obecnie finansowany przez płatnika publicznego we wskazaniu rak nerki w ramach programu terapeutycznego oraz chemioterapii niestandardowej. Łączne wydatki NFZ kształtowały się na poziomie:

Rok	Nazwa produktu handlowego	Liczba pacjentów	Wartość zrealizowana [PLN]
2009	SUTENT® - chemioterapia niestandardowa		
2010	SUTENT® chemioterapia niestandardowa (kontynuacja leczenia) oraz program terapeutyczny leczenia raka nerki		

Łączne koszty realizacji nowego programu dla sunitynibu (I linia leczenia) NFZ oszacował na:

	Prognoza				
	2012	2013	2014	2015	2016
SUMA KOSZTÓW					

## 8. Załączniki

- AW-1. „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych” 2009, Polska Unia Onkologii, aktualizacja 22.04.2010
- AW-2. Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka nerki, TNM 2002
- AW-3. Wysocki P., Krzemieniecki K., „Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja”
- AW-4. „Leczenie raka nerki” – obecny program terapeutyczny.
- AW-5. „Leczenie raka nerkowo-komórkowego, Terapeutyczne programy zdrowotne 2010” – propozycja nowego programu terapeutycznego
- AW-6. Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych
- AW-7. Plik excel z wyliczeniem wielkości populacji
- AW-8. Stanowisko eksperckie [redacted]
- AW-9. Zlecenie MZ – program leczenia raka nerki (13.09.2010)
- AW-10. Zlecenie MZ – aktualizacja programu leczenia raka nerki (23.11.2010)
- AW-11. Charakterystyka produktu leczniczego Sutent  
([http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR -  
Product\\_Information/human/000687/WC500057737.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000687/WC500057737.pdf))
- AW-12. Streszczenie EPAR ([http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR -  
Summary\\_for\\_the\\_public/human/000687/WC500057689.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000687/WC500057689.pdf))
- AW-13. Motzer et al. Sunitynib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2007;356(2):115-24
- AW-14. Appendix do publikacji Motzer2007[AW-10] <http://content.nejm.org/cgi/content/full/356/2/115/DC1>
- AW-15. [redacted]
- AW-16. [redacted]
- AW-17. [redacted]
- AW-18. [redacted]
- AW-19. Sutent® (sunitynib) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami (mRCC) Analiza weryfikacyjna III OT0160
- AW-20. Sunitinib 12.5mg, 25mg, 50mg capsules (Sutent®) No. (384/07), Scottish Medicines Consortium, 8 June 2007 <http://www.scottishmedicines.org.uk/smc/5197.html>
- AW-21. Commission De La Transparence. Haute Autorité de Santé. Avis, 23 mai 2007, Sutent
- AW-22. Sutent Analiza Weryfikacyjna AOTM-0018
- AW-23. Public Summary Dokument: Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg, SutentR, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2008 (wg stanu na 26.08.08)
- AW-24. 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)
- AW-25. Khakoo AY, Kassiotis CM, Tannir N et al. Heart Failure Associated With Sunitinib Malate. Cancer 2008;112:2500–8.
- AW-26. Rini BI, Choueiri TK, Elson P et al. Sunitinib-induced Macrocytosis in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma. Cancer 2008;113:1309–14
- AW-27. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor
- AW-28. Martin E. Gore, Cezary Szczylik „Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial”, [www.thelancet.com/oncology](http://www.thelancet.com/oncology), published online July 16,2009
- AW-29. Motzer 2009, „Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma”, Journal Of Clinical Oncology, vol 27, 2009
- AW-30. Hirotsugu Uemura, “A Phase II study of sunitinib in Japanese patients with metastatic renal cell carcinoma”, Jpn J Clin Oncol 2010;40(3)194–202
- AW-31. Toni K. Choueiri, Fabio A.B. Schütz, “Risk of arterial thromboembolic events with sunitinib and sorafenib”, JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY VOLUME 28 \_ NUMBER 13 \_ MAY 1 2010
- AW-32. Rekomendacja Rady Konsultacyjnej AOTN z 1.04.2008 Sutent, mRCC
- AW-33. Uchwała Rady Konsultacyjnej AOTM z 28.10.2008 Sutent, mRCC
- AW-34. Stanowisko Rady Konsultacyjnej AOTM z 02.03.2009 Sutent, mRCC
- AW-35. Highlights of prescribing information, Sutent, FDA, 2010

- AW-36. Kilonzo Mary, Hislop Jenni; "Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal", 2010
- AW-37. "Bevacizumab + sunitinib: microangiopathic haemolytic anaemia", *Rev Prescrire* March 2009, 29 (305):193
- AW-38. Opinia Prezesa NFZ z dnia 06.06.2011 roku.
- AW-39. Załącznik do opinia Prezesa NFZ (plik excell) z dnia 06.06.2011
- AW-40. Escudier B., et al. „Renal cell carcinoma: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v137-v139.2010.
- AW-41. Bellmunt J, Negrier S, Escudier B, Awada A, Aaro M. The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2009;69:64–72.
- AW-42. Bellmunt J, Guix M. The medical management of metastatic renal cell carcinoma: integrating new guidelines and recommendations. *BJU Interantional* 2009;03:572–577 doi:10.1111/j.1464-410X.2008.08336.x.
- AW-43. Ljungberg B., et al "Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology", update april 2010.
- AW-44. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Kidney Cancer. Version 2.2011.*
- AW-45. Rekomendacje British Columbia Cancer Agency leczenia raka nerkowokomórkowego, <http://www.bccancer.bc.ca/HPI/CancerManagementGuidelines/Genitourinary/Kidney/Management/default.htm>
- AW-46. 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.
- AW-47. CEDAC final recommendation on sunitynib malate (in mRCC)
- AW-48. Commission De La Transparence. Haute Autorite de Sante. Avis, 23 mai 2007, Sutent
- AW-49. Sunitinib 12.5mg, 25mg, 50mg capsules (SutentR) No. (384/07), Scottish Medicines Consortium, 8June 2007
- AW-50. Public Summary Dokument: Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg, Sutent, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, March 2008.
- AW-51. Public Summary Dokument: Sunitinib malate, capsules, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg, Sutent, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, July 2008.
- AW-52. NICE technology appraisal guidance 169, Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, Issue date: March 2009 Review date: February 2011.
- AW-53. PTAC meeting held 12 & 13 November 2009 (minutes for web publishing).
- AW-54. Motzer et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356(2):115-24.
- AW-55. Cella D., et al. „Health- related quality of life In patients with metastatic renal cell carcinoma trated with sunitinib vs interferon  $\alpha$  in a phase III trial: final results and geographical analysis”, *British Journal of Cancer* (2010) 102, 658-664.
- AW-56. Castellano D., et al. "Patient- reported outcomes in phase II, randomized study of sunitinib versus interferon- $\alpha$  as first- line systemic therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma in European population", *Annals of Oncology* 20: 1803-1812, 2009.
- AW-57. Motzer R., et al. „Overall Survival and Updated Results for Sunitinib Compared With Interferon Alfa In Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma”, *J Clin Oncol* 27:3584-3590. 2009.
- AW-58. Motzer RJ, Bacik J, Murphy BA, et al. Interferon-alfa as a comparative treatment for clinical trials of new therapies against advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2002;20:289-296.
- AW-59. Figlin et al. Overall survival with sunitinib vs interferon-alfa as first-line treatment of mRCC. *J Clin Oncol* 2008;26/Suppl 1:abstr 5024; prezentacja kongresowa dostępna pod adresem (wg stanu na 18.02.09) [http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst\\_detail\\_view&confID=55&abstractID=32895](http://www.asco.org/ASCO/Abstracts+%26+Virtual+Meeting/Abstracts?&vmview=abst_detail_view&confID=55&abstractID=32895).
- AW-60. Sunitinib for the first-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma. Final appraisal determination. NICE February 2009 (wg stanu na 18.02.09) <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=43174>.
- AW-61. Abrams K, Palmer S, Wailoo A. DECISION SUPPORT UNIT. Bevacizumab, sorafenib, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma. September 2008 <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=download&o=43145> (stan na 20.02.2009).
- AW-62. Mills EJ, Rachlis B, O'Regan C, Thabane L, Perri D. Metastatic renal cell cancer treatments: An indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer* 2009, 9:34 doi:10.1186/1471-2407-9-34.
- AW-63. Coon JS., et al "Sumitinib and bevacizumab for first- line treatment of metastatic renal cell carcinoma: a systematic review and indirect comparison of clinical effectiveness", *British Journal of Cancer* (2009) 101, 238- 243.

- AW-64. Thompson Coon J, Hoyle M, Green C, Liu Z, Welch K, Moxham T, et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2010;14(2).
- AW-65. Nuijten M., Mickisch G., „SUN vs BEV + IFN in first- line mRCC therapy: no evidence for a statistically significant difference in progression-free survival”, *British Journal of Cancer* (2010) 102, 232-233.
- AW-66. Mickisch G., et al “Indirect treatment comparison of bevacizumab +interferon- $\alpha$ -2a vs tyrosine kinase inhibitors in first- line metastatic renal cell carcinoma therapy”, *ClinicoEconomics and Outcomes Research* 2011;3 19-27.
- AW-67. Kilonzo M, Hislop J, Elders A, Fraser C, Bissett D, McClinton S, Mowatt G, Vale L. Pazopanib for the first line treatment of patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: A Single Technology Appraisal. Aberdeen HTA Group, Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, 2010
- AW-68. Ongoing study: Pazopanib Versus Sunitinib in the Treatment of Locally Advanced and/or Metastatic Renal Cell Carcinoma (COMPARZ). [Clinicaltrial.gov](http://Clinicaltrial.gov)
- AW-69. Pismo znak: AOTM/1792/OT/0764/79/11/TA do podmiotu odpowiedzialnego w sprawie przekazania modelu w wersji elektronicznej.
- AW-70. Benedict A., et al. „Economic evaluation of new targeted therapies for the first- line treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma”, *BJU Int.* 2011 Jan 25. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.09957.x. [Epub ahead of print].
- AW-71. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-72. Stanowisko eksperckie [REDACTED]
- AW-73. Stanowisko eksperckie [REDACTED]