



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego
Torisel (temsylolimus)
w ramach programu lekowego
**„Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka
nerkowokomórkowego w grupie chorych o
niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”**
Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4351-1/2013

Data ukończenia: 15 maja 2013 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

1. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – podstawowe informacje o wniosku, problem decyzyjny, problem zdrowotny, zagadnienia rejestracyjne i refundacyjne, ocena analizy klinicznej, koordynacja i nadzór merytoryczny, inne prace
2. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – przegląd rekomendacji klinicznych i refundacyjnych, ocena analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, inne prace
3. ██████████, Wydział Oceny Technologii Medycznych – ocena analizy ekonomicznej, ocena analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, inne prace

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK – data otrzymania opinii/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 19.04.2013 r.	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 26.04.2013 r.	NIE	TAK
██████████	NIE	-	-
██████████	TAK – 23.04.2013 r.	Brak deklaracji	TAK

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

Nie dotyczy

Wykaz skrótów

AE – Analiza Ekonomiczna
AE – zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych
AK – Analiza Kliniczna
APD – Analiza Problemu Decyzyjnego
AR – Analiza Racjonalizacyjna
AW – Analiza Wnioskodawcy
AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji
bd - brak danych
BIA – Analiza Wpływu na Budżet (ang. <i>Budget Impact Analysis</i>)
BSC – najlepsze dostępne leczenie objawowe (ang. <i>best supportive care</i>)
ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI – przedział ufności (ang. <i>Confidence Interval</i>)
CKCF - Canadian Kidney Cancer Forum
EMA – Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EORTC - European Organization for Research and Treatment of Cancer
EOW – co drugi tydzień (ang. <i>Every Other Week</i>)
ESMO - European Society for Medical Oncology
EW – co tydzień (ang. <i>Every Week</i>)
FDA – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
IFN – interferon
<i>i.v.</i> – dożylnie (łac. <i>in venam</i>)
Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów
LDH - dyhydrogenaza mleczanowa (ang. <i>lactate dehydrogenase</i>)
Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)
MD – średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe) (ang. <i>Mean Difference</i>)
MSKCC – Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
MZ – Ministerstwo Zdrowia
N – liczba pacjentów w badaniu
n – liczba pacjentów w grupie
nd – nie dotyczy
NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia
NNT – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie korzystnego albo uniknąć wystąpienia niekorzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. – <i>Number Needed to Treat</i>)
NNH – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie niekorzystnego albo uniknąć wystąpienia korzystnego badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym (ang. <i>Number Needed to Harm</i>)
NS – wynik nieistotny statystycznie
OR – iloraz szans (ang. <i>Odds Ratio</i>)
p – wartość p wskazująca na poziom istotności statystycznej
PLC – placebo
PSUR – Okresowy Raport Dotyczący Bezpieczeństwa Farmakoterapii (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
RB – korzyść względna; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia korzystnego w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. <i>Relative Benefit</i>)
RCC – rak nerkowokomórkowy (ang. <i>renal cell carcinoma</i>)
RR – ryzyko względne, określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia niekorzystnego w porównaniu

z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora (ang. *Relative Risk, Risk Ratio*)

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. poz. 388)

SAE – ciężkie zdarzenie niepożądane (ang. *Serious Adverse Event*)

s.c. – podskórnice (łac. *sub cutem*)

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

TEM - temsyrolimus

TPZ – terapeutyczny program zdrowotny

UCZ – urzędowa cena zbytu

URPLWMiPB – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	23
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	26
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	26
2.5.2. Status rejestracyjny	26
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	27
3. Ocena analizy klinicznej	30
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	30
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	30
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	36
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	37
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	38
3.3.1. Strategia wyszukiwania	39
3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	39
3.3.3. Badania nad temsyrolimusem uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy	40
3.3.3.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	46
3.3.3.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy	46
3.3.3.3. Wyniki analizy skuteczności	47
3.3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa	49
3.3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	52
3.3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	54
4. Ocena analizy ekonomicznej	55
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	55
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	55
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	58
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	59
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	59
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	59
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	60
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	60
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	62
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	67
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	67
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	68
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	68
6. [REDACTED]	
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	69
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	70
9.1. Rekomendacje kliniczne	70
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	74
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	76
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	78
11. Opinie ekspertów.....	80
12. Kluczowe informacje i wnioski	82
13. Źródła.....	85
14. Załączniki	87

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent CT13 9NJ
Wielka Brytania

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

Roche Polska Sp. z o.o. - Roferon-A (interferonum alfa-2a)
http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego:

Torisel (temsylolimus); koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji; 30 mg; 1 fiołka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiołka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika; kod EAN: 5909990080663

we wskazaniu: **leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka** w ramach programu lekowego „**Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)**” został przekazany do AOTM dnia 20.03.2013 r., pismem znak: MZ-PLA-460-17027-3/MA/13, w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych:

- Analiza problemu decyzyjnego, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████

██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.;

- Analiza kliniczna, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████

██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.;

- Analiza ekonomiczna, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem ██████████

██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu. ██████████

██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.;

- Analiza racjonalizacyjna, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych wcześniej nieleczonych ze złym rokowaniem ██████████

██████████ Warszawa 17 grudnia 2012 r.,

a także Podsumowanie raportu oceny technologii medycznej, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████

██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.

Elementem dołączonej dokumentacji był również projekt w/w programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”, ale nie był on oficjalnie potwierdzony. Na prośbę Agencji, skierowaną do MZ pismem z dnia 26 marca 2013 r., znak: AOTM-OT-4351-2(2)/██████████/2013, Minister Zdrowia przekazał rzeczony program lekowy z potwierdzeniem jego uzgodnienia dnia 2 kwietnia 2013 r., pismem znak MZ-PLA-460-17027-4/MA/13.

W związku z rozbieżnościami przedłożonych analiz względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań, Prezes Agencji przekazał do Ministra Zdrowia stosowane uwagi pismem z dnia 10 kwietnia 2013 r., znak: AOTM-OT-4351-1(12)/██████████/2013. W konsekwencji, Minister Zdrowia wystąpił do wnioskodawcy o uzupełnienie wniosku pismem znak MZ-PLR-460-17712-11/JA/13 z dnia 10 kwietnia 2013 r. Wnioskodawca dnia 26 kwietnia 2013 r. złożył do AOTM uzupełnienia w postaci zmienionych analizy klinicznej i wpływu na system ochrony zdrowia wraz z pismem przewodnim adresowanym do Ministerstwa Zdrowia, znak: 64/26/04/2013/MR/PAP. Ministerstwo Zdrowia przekazało uzupełnienia do Agencji pismem z dnia 8 maja 2013 r., znak: MZ-PLR-460-14222-11/JA/13.

Ostatecznie, niniejszą analizę weryfikacyjną oparto na wymienionych powyżej raportach dostarczonych przez wnioskodawcę, a w przypadku analizy klinicznej i wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych na analizach złożonych w ramach uzupełnień względem Rozporządzenia ws. minimalnych wymagań:

- Analiza kliniczna, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████

██████████ Warszawa, 16 kwietnia 2013 r.;

- Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Temsylolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu. ██████████

██████████ Warszawa, 16 kwietnia 2013 r.

W chwili obecnej równoległej ocenie w AOTM podlega produkt leczniczy **Inlyta (aksytynib)** (2 kody EAN) w ramach programu lekowego: „**Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)**”.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Przedmiotowa technologia – Torisel (temsylolimus) w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki – była już przedmiotem oceny Agencji. Mianowicie, w 2009 r. oceniano zasadność zakwalifikowania leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego. Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji, uznali za niezasadne zakwalifikowanie Toriselu jako świadczenia gwarantowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerki w ramach TPZ, argumentując, że ograniczona wiarygodność przedstawionych dowodów naukowych na skuteczność leku nie uzasadnia wysokich kosztów terapii. Nie przedstawiono również badań dotyczących zmian jakości życia pacjentów leczonych temsylolimusem. Szczegóły zebrane są w tabeli poniżej.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia.

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RK Nr 26/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Nr 47/2009 z dnia 14 grudnia 2009 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Torisel® (temsylolimus), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Temsylolimus jest lekiem potencjalnie przydatnym w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki o złym rokowaniu, ale przedstawione dowody naukowe na jego skuteczność miały ograniczoną wiarygodność i nie uzasadniały wysokich kosztów terapii, wobec czego Rada uznała za niezasadne finansowanie tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego temsylolimus (Torisel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przedstawione dowody naukowe na skuteczność temsylolimusu posiadają ograniczoną wiarygodność. Nie przedstawiono badań dotyczących zmian jakości życia pacjentów leczonych temsylolimusem. Analiza uzyskanych wyników badań, w chwili obecnej, nie uzasadnia wysokich kosztów terapii, wobec czego uznaje się za niezasadne finansowanie tej terapii ze środków publicznych.</p>

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Na dzień ukończenia niniejszej analizy weryfikacyjnej wydane stanowiska/uchwały/opinie Rady Przejrzystości (wcześniej Rady Konsultacyjnej) oraz rekomendacje Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych dotyczące potencjalnych technologii alternatywnych (technologii medycznych stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym) przedstawiają się następująco:

- Rada Konsultacyjna wydała pozytywne stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych dla:
 - sunitynibu (Sutent) - u chorych **wcześniej nieleczonych** farmakologicznie z korzystnym lub pośrednim rokowaniem według skali MSKCC;
 - sorafenibu (Nexavar) - w **II linii leczenia** chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza **immunoterapia z zastosowaniem cytokin** lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania;
 - ewerolimusu (Afinitor) - jako terapii **II linii** po nieskutecznym leczeniu **inhibitorami kinaz tyrozynowych**;
 - pazopanibu (Votrient) - w ramach obecnie istniejącego programu lekowego leczenia raka nerki, w **I i II linii leczenia (po nieskutecznym leczeniu cytokinami)** (jednocześnie stanowisko Rady było negatywne odnośnie finansowania w ramach proponowanego nowego Programu lekowego leczenia raka nerki pazopanibem).
- Negatywne stanowiska w sprawie finansowania ze środków publicznych Rada Przejrzystości (Rada Konsultacyjna) wydała dla technologii:
 - bewacyzumab (Avastin) – w leczeniu raka nerkowokomórkowego w Polsce w ramach Programu lekowego leczenia raka nerki;
 - pazopanib (Votrient) - w ramach proponowanego nowego Programu lekowego leczenia raka nerki pazopanibem (jednocześnie pozytywnie opiniowała finansowanie go w ramach obecnie istniejącego Programu lekowego leczenia raka nerki, w I i II linii leczenia (po nieskutecznym leczeniu cytokinami)).

Prezes AOTM w rekomendacjach przychylił się do stanowisk RK/RP.

Szczegóły dotyczące aktualnych oraz wcześniejszych stanowisk, uchwał, opinii i rekomendacji zebrano w tabeli poniżej.

Tabela 2. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych w leczeniu raka nerki

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Sutent (sunitynib)			
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 59/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 48/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W stanowisku z dnia 2 marca 2009 r. Rada, po rzetelnym zapoznaniu się z dowodami naukowymi, pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Od dnia wydania wspomnianego stanowiska pojawiły się dodatkowe dane potwierdzające skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki, wobec czego Rada podtrzymuje swoją pozytywną opinię w odniesieniu do zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych. Współczynniki efektywności kosztów sunitynibu przekraczają standardowy próg opłacalności interwencji, jednak Rada wzięła pod uwagę, że sunitynib stosowany jest u chorych ze schorzeniem o poważnym rokowaniu, u których tańsza finansowana terapia (immunoterapia cytokinami) nie ma zastosowania, co wobec dowodów naukowych, potwierdzających zarówno wydłużenie, jak i poprawę jakości życia leczonych pacjentów, zdecydowanie przemawia za utrzymaniem finansowania sunitynibu. W opinii Rady proponowany nowy program zdrowotny leczenia raka nerki jest lepiej opracowany, przewiduje stosowanie bardziej spójnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, jak również daje leczącemu lepszą możliwość wyboru optymalnego sposobu postępowania niż program działający aktualnie.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego. Skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki została potwierdzona w dodatkowych danych, które pojawiły się od dnia wydania poprzedniego stanowiska w sprawie finansowania sunitynibu ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Nowy program stosuje bardziej spójne kryteria kwalifikacji pacjentów oraz oferuje lepszy wybór optymalnego sposobu leczenia. U chorych o poważnym rokowaniu tańsza finansowo immunoterapia cytokinami nie ma zastosowania, dlatego ze względu na potwierdzony wpływ sunitynibu na wydłużenie oraz poprawę jakości życia pacjentów, pomimo przekroczenia przez koszty sunitynibu progu opłacalności, lek powinien być finansowany.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia	<p>Stanowisko RK nr 58/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 47/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W stanowisku z dnia 2 marca 2009 r. Rada, po rzetelnym zapoznaniu się z dowodami naukowymi, pozytywnie zarekomendowała finansowanie ze środków publicznych sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Od dnia wydania wspomnianego stanowiska pojawiły się dodatkowe dane potwierdzające skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki, wobec czego Rada podtrzymuje swoją pozytywną opinię w odniesieniu do zasadności finansowania tego leku ze środków publicznych. Pozytywna opinia Rady w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” z wykazu świadczeń gwarantowanych ma umożliwić kwalifikację tego świadczenia do nowego programu zdrowotnego leczenia raka nerki, który w opinii Rady jest lepiej opracowany, przewiduje stosowanie bardziej spójnych kryteriów kwalifikacji pacjentów, jak również daje leczącemu lepszą możliwość wyboru optymalnego sposobu postępowania.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach aktualnie realizowanego terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia. Jednocześnie Prezes wskazuje na zasadność umieszczenia świadczenia „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w nowym programie zdrowotnym Narodowego Funduszu Zdrowia. Skuteczność sunitynibu w leczeniu raka nerki została potwierdzona w dodatkowych danych, które pojawiły się od dnia wydania poprzedniego stanowiska w sprawie finansowania sunitynibu ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Dzięki usunięciu przedmiotowego świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych będzie możliwa kwalifikacja tego świadczenia do nowego programu zdrowotnego leczenia raka nerki. Nowy program stosuje bardziej spójne kryteria kwalifikacji pacjentów oraz oferuje lepszy wybór optymalnego sposobu leczenia.</p>

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami	Stanowisko RK nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W świetle nowych dowodów na efektywność kliniczną sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, pochodzących z rejestru klinicznego, a wskazujących na znaczne wydłużenie przeżycia bez progresji (średnio 8 miesięcy) w porównaniu do obecnie stosowanej terapii, wskazane jest finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej. Jednakże ze względu na konieczność ścisłego przestrzegania wskazań do takiego leczenia, liczne i ciężkie działania niepożądane oraz niezwykle wysoki koszt terapii, powinna ona być dostępna w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zapewni odpowiednią jakość opieki nad chorymi, monitorowanie leczenia oraz optymalne wykorzystanie ograniczonych zasobów finansowych.</p>	
Finansowanie sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami	Uchwała nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada Konsultacyjna rozpatrywała wniosek o finansowanie sunitynibu w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami w ramach programu terapeutycznego w kwietniu 2008 r. Od czasu wydania tej rekomendacji nie opublikowano wyników nowych badań dotyczących zastosowania sunitynibu w tym wskazaniu. Sunitynib ma udowodniony wpływ na przeżycie bez progresji i najprawdopodobniej również na przeżycie całkowite w raku nerki, ale koszt uzyskania tych efektów zdrowotnych w Polsce jest bardzo wysoki i wielokrotnie przekracza poziom efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Przedstawione w złożonym powtórnie wniosku doniesienia konferencyjne nie mogą być podstawą do wiarygodnych analiz i zmian rekomendacji.</p>	

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie sunitynibu (Sutent) wleczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami	Uchwała nr 14/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> (...) Rada Konsultacyjna AOTM rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W jedynym dostępnym badaniu klinicznym z randomizacją, dotyczącym skuteczności sunitynibu w terapii I rzutu, wykazano wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji i lepszą odpowiedź guza na leczenie w porównaniu z interferonem alfa. Ponieważ wyniki stanowią prezentację <i>interim analysis</i>, na tym etapie badania nie była możliwa ocena wpływu leczenia na ogólny czas przeżycia. Koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość za pomocą Sutentu w porównaniu z interferonem alfa zdecydowanie przekraczają wartości akceptowalne zgodnie z rekomendacją WHO.</p>	
Nexavar (sorafenib)			
Zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 61/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 50/2011 z dnia 27 czerwca 2011</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W stanowisku z dnia 14 grudnia 2009 r. Rada Konsultacyjna uznała sorafenib za lek o wykazanej skuteczności w leczeniu raka nerki. Koszt terapii był jednak niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada negatywnie zaopiniowała finansowanie sorafenibu ze środków publicznych. Obecna propozycja podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów, obniża koszt uzyskania korzyści zdrowotnej do akceptowalnego poziomu. Rada podkreśla, że pozytywne stanowisko w sprawie finansowania sorafenibu odnosi się wyłącznie do stosowania tego leku po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych. Zgodnie ze stanowiskiem z dnia 14 grudnia 2009 r. sorafenib został uznany za lek o udowodnionej skuteczności, natomiast jego koszt był za wysoki w stosunku do efektywności klinicznej. Akceptowalny poziom kosztów uzyskania korzyści zdrowotnej może być uzyskany dzięki obecnej propozycji podmiotu odpowiedzialnego w zakresie ceny i strategii podziału kosztów.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko RK nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych nr 48/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym raka nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Sorafenib był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w roku 2008 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. Ilość dostępnych wyników badań była skromna, a wyniki nie wykazały istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. Nie potwierdzono w nich efektywności klinicznej sorafenibu, uzasadniającej wysokie koszty terapii. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawione obecnie dane kliniczne wnoszą nowe informacje na temat efektywności leku, ale jego koszt nadal pozostaje niewspółmiernie wysoki do osiągniętej korzyści klinicznej, a dane na temat jakości życia wskazują na porównywalną jakość życia pacjentów w grupach placebo oraz sorafenibu. Wobec powyższego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie sorafenibu (Nexavar) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki	Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Efektywność kliniczną sorafenibu porównano z efektywnością placebo w pojedynczej próbie klinicznej z randomizacją (badanie TARGET). Analiza wykonana w trakcie trwania badania (<i>interim analysis</i>) nie wykazała istnienia znamiennej statystycznie różnicy całkowitych czasów przeżycia chorych pomiędzy grupą leczoną sorafenibem, a grupą otrzymującą placebo. 2. Pełnych, końcowych wyników badania TARGET nie opublikowano dotychczas w czasopiśmie recenzowanym. 3. Koszty uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) oraz dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (QALY) przy leczeniu Nexavarem w porównaniu z leczeniem placebo zdecydowanie przekraczają wartości rekomendowane przez WHO. 4. Ewentualne finansowanie Nexavaru może spowodować znaczny, nieuzasadniony wzrost wydatków publicznych. 5. Analizy wykonane w Kanadzie, Australii i Szkocji wykazały, iż dotychczas nie potwierdzono dostatecznej efektywności klinicznej sorafenibu w zaawansowanym raku nerki, uzasadniającej wysokie koszty terapii, co pozwoliłoby na rekomendowanie finansowania tej technologii.</p>	

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Votrient (pazopanib)			
<p>Finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib), EAN 5909990764877, 5909990764884, 5909990764891 i 5909990764907 we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego</p>	<p>Stanowiska Rady Przejrzystości nr 105/2012, 106/2012, 107/2018 i 108/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacje nr 95/2012, 96/2012, 97/2012 i 98/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 30 października 2012 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami, w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rada stwierdza, że w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność jak sunitynib, przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib. Pazopanib ma mniej działań niepożądanych i jest tańszy niż sorafenib, więc może być zaakceptowany także w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib),(...) kod EAN 5909990764877 [oraz 5909990764884, 5909990764891 i 5909990764907 – przyp. analityka AOTM] w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”. Jednocześnie Prezes Agencji, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib), (...) kod EAN 5909990764877 [oraz 5909990764884, 5909990764891 i 5909990764907 – przyp. analityka AOTM] w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie raka nerki” w I i II linii (po nieskutecznym leczeniu cytokinami) leczenia. Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność (na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami), przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib. W odniesieniu do stosowania pazopanibu w II linii leczenia obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z terapią sorafenibem. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej obu terapii nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby, w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w przeżyciu całkowitym. Ponadto koszt terapii pazopanibem jest niższy niż koszt terapii sorafenibem, co wskazuje na zasadność jego finansowania w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami. Lek powinien być objęty nową grupą limitową i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego. Jednocześnie Prezes Agencji podziela uwagę Rady iż zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest mało efektywny i należy skonstruować ofertę w sposób skutkujący realnym obniżeniem kosztu terapii pazopanibem dla świadczeniodawcy realizującego program lekowy.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 49/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej nie istnieją obecnie przekonujące dowody naukowe, że leczenie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii jest co najmniej równie skuteczne, jak obecnie finansowane ze środków publicznych leczenie sunitynibem. W leczeniu II linii nie wykazano dotąd, że pazopanib wydłuża przeżycie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, a udowodnione wydłużenie przeżycia bez progresji nie wiązało się z poprawą jakości życia chorych. Wnioski z oceny opiniowanej technologii medycznej mogą ulec zmianie w wyniku publikacji rezultatów obecnie trwających badań, przede wszystkim badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie skuteczności pazopanibu i sunitynibu.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010 r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż niezasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Nie udowodniono skuteczności leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii w porównaniu do sunitynibu. Nie wykazano również, że pazopanib wpływa na wydłużenie życia pacjentów, u krótkich stosowano wcześniej cytokiny. Jakość życia pacjentów nie poprawiła się pomimo wydłużenia przeżycia bez progresji. Obecnie trwają badania porównujące bezpośrednio skuteczność pazopanibu oraz sunitynibu, dlatego wnioski z oceny przedmiotowego świadczenia mogą ulec zmianie.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Afinitor (ewerolimus)			
<p>Usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiana poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor)”</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 54/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 25 lipca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej ewerolimus jest lekiem o bardzo ograniczonej skuteczności: przedłuża czas przeżycia wolny od progresji (PFS) o 3 miesiące i całkowity czas przeżycia wyliczony przy pomocy modelowania (OS) o 4,8 miesiąca.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowokomórkowego”. Jednocześnie, do czasu utworzenia programu Prezes Agencji proponuje dalsze finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Jednocześnie Prezes uważa za zasadne umieszczenie przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych w programie zdrowotnym „Leczenie raka nerkowokomórkowego”. Do czasu utworzenia programu zasadne wydaje się finansowanie przedmiotowego świadczenia w II linii leczenia w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p>

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Avastin (bewacyzumab)			
<p>Zakwalifikowanie leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin) w skojarzeniu z interferonem alfa-2a w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z nerkowokomórkowym rakiem nerki w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p>	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.</p> <p>Rekomendacja nr 49/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, iż w porównaniu do poprzedniego wniosku, nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego Rada podtrzymuje swoje poprzednie stanowisko o braku zasadności finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p>Uzasadnienie: Bewacyzumab był już oceniany we wnioskowanym wskazaniu w połowie roku 2009 i uzyskał negatywne stanowisko Rady Konsultacyjnej w sprawie finansowania ze środków publicznych. W porównaniu do poprzedniego wniosku, przedstawiono analizę efektywności klinicznej opartą o wyniki tych samych badań, ale dostępne w postaci najnowszych abstraktów konferencyjnych. Nie przedstawiono nowych, istotnych danych dotyczących aspektów klinicznych i ekonomicznych leczenia bewacyzumabem, wobec czego zasadnym jest podtrzymanie stanowiska Rady Konsultacyjnej i nie rekomendowanie finansowania tej terapii ze środków publicznych.</p>

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Finansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin) w leczeniu raka nerkowokomórkowego	Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dostępne dane wskazują, że bewacyzumab nie wpływa na ogólne przeżycie pacjentów, a tylko wydłuża czas przeżycia bez progresji choroby. Porównania pośrednie oraz opinie ekspertów wskazują, że bewacyzumab jest nieco mniej efektywny od innych technologii stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Ponadto, jest on lekiem obciążonym częstymi, poważnymi działaniami niepożądanymi i ma wiele przeciwwskazań do stosowania. Analizę ekonomiczną oparto na założeniach, które znacznie zaniżają koszty uzyskania efektów zdrowotnych poprzez przyjęcie modelu finansowania, wymagającego zawarcia nieistniejącej obecnie umowy z płatnikiem, a pomimo tego koszty te znacznie przekraczają próg efektywności kosztowej rekomendowany przez WHO. Wobec tego finansowanie bewacyzumabu ze środków publicznych nie jest uzasadnione.</p>	
źródło: http://www.aotm.gov.pl/			

2.4. Problem zdrowotny

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

ICD 10: C64 Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

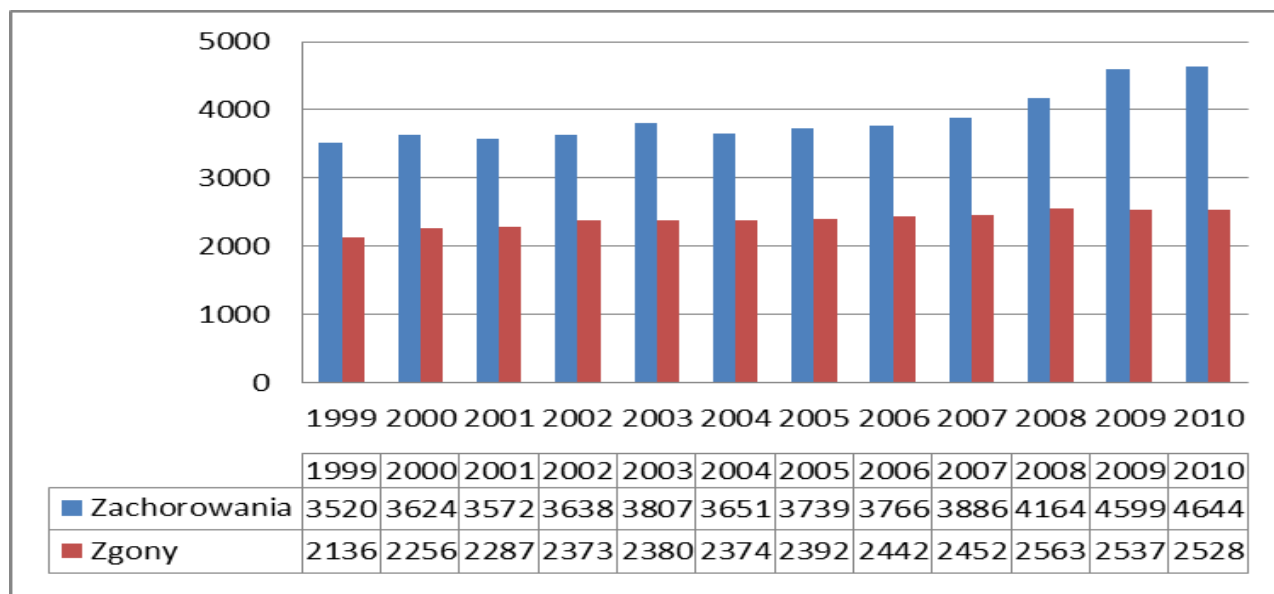
Epidemiologia

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% wszystkich nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią natomiast około 85-90% guzów mięszzowych nerki.

Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w 2008 r. w Polsce wyniósł 9,6 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet (Jassem 2013). Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Wśród osób obojga płci większość zgonów przypada po 65. r.ż. (60% u mężczyzn, 70% u kobiet). Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów nerki wykazują liniowy związek z wiekiem. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym (Szczeklik 2011, Szczylik 2010, Jassem 2013).

Dostępne dane epidemiologiczne z Krajowego Rejestru Nowotworów (KRN) za lata 1999-2010 wskazują, że trend wzrostowy w rocznej liczbie zachorowań i zgonów na raka nerki (ICD-10: C64) wyhamowuje i przekształca się w stabilizację. Należy przy tym wziąć pod uwagę, że obserwowalny trend wzrostowy zachorowalności na nowotwory nerki częściowo może wynikać z rozwoju i upowszechnienia nowych, coraz dokładniejszych, nieinwazyjnych metod diagnostycznych. W 2010 r. w Polsce zanotowano 4644 zachorowań oraz 2528 zgonów z powodu raka nerki.

Wykres 1. Liczba zachorowań i zgonów na raka nerki (ICD10: C64) wg danych KRN za lata 1999-2010



Etiologia i patogeneza

Etiologia nie jest znana. Rolę odgrywają:

- 1) zaburzenia genetyczne, np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippela i Lindaua;
- 2) czynniki nabyte
 - a) palenie papierosów – jeden z głównych czynników ryzyka;
 - b) otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet;

- c) narażenia zawodowe – wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest;
- d) nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek;
- e) napromieniowanie miednicy.

Klasyfikacja

Istnieje wiele sposobów klasyfikowania raka nerki. Klasyfikacja WHO wyróżnia 3 główne typy histologiczne (podział przeprowadzono w zależności od morfologii, uwarunkowań genetycznych i rodzaju komórek, z których wywodzi się nowotwór):

- typ jasnokomórkowy (cRCC, 80-90% przypadków);
- typ brodawkowaty (pRCC, 10-15% przypadków);
- typ chromofobny (chRCC, 4-5% przypadków).

Typ brodawkowaty obejmuje dodatkowo 2 podtypy – podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2. Rzadsze (<1% przypadków) typy RCC obejmują raka z kanalików zbiorczych i raka rdzeniastego. Różnicowanie mięsakowate nie stanowi odrębnego typu histologicznego, ale może towarzyszyć wymienionym rodzajom RCC.

Stopień złośliwości raka nerki ocenia się zgodnie z powszechnie przyjętą klasyfikacją wg Fuhrman (stopnie G1-4) (PTOK 2011).

Obraz kliniczny

Klasyczne objawy guza nerki (tzw. triada Virchowa – guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwiomocz) występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka z obecnością przerzutów.

1. Objawy podmiotowe

- 1) krwiomocz – zwykle występuje okresowo i nie towarzyszy mu ból, mogą być obecne cylindryczne skrzepy (odlewy światła moczowodu);
- 2) objawy ogólne – zmniejszenie masy ciała i osłabienie, okresowa gorączka z nocnymi potami

2. Objawy przedmiotowe

- 1) guz w jamie brzusznej;
- 2) powiększenie węzłów chłonnych szyjnych i nadobojczykowych spowodowane przez przerzuty;
- 3) obrzęki kończyn dolnych i żylaki powrózka nasiennego (zwykle po stronie lewej) wskutek naciekania naczyń żylnych;
- 4) wyniszczenie (w zaawansowanej chorobie);
- 5) nadciśnienie tętnicze (związane z wydzielaniem reniny przez komórki rakowe).

Rozpoznanie

W 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn. W 60-70% rozpoznawanych RCC zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują miejscowe przerzuty (do węzłów chłonnych i narządów przylegających), a w 20-25% – przerzuty odległe (najczęściej do płuc, kości, mózgu, wątroby, nadnerczy) (*Szczeklik 2011*).

Rozpoznanie histopatologiczne (konieczne przed rozpoczęciem jakiegokolwiek leczenia systemowego) jest ustalane na podstawie oceny preparatu po nefrektomii lub preparatu z biopsji, która jest coraz częściej wykorzystywana w diagnostyce u chorych niepoddawanych nefrektomii (PTOK 2011).

Ocena zaawansowania

Oceny zaawansowania klinicznego RCC dokonuje się wg systemu TNM (ang. *tumor-nodes-metastases*), który obejmuje ocenę guza pierwotnego (*tumor*), znajdujących się wokół niego węzłów chłonnych (*nodes*) oraz stwierdzenie obecności bądź braku przerzutów do narządów odległych (*metastases*).

Przebieg kliniczny i parametry przeżycia chorych są łatwiejsze do przewidzenia w świetle dość dobrze zdefiniowanych czynników prognostycznych. W praktyce klinicznej u chorych poddawanych terapii lekami ukierunkowanymi molekularnie rutynowo wykorzystuje się pięcioparametrowy model prognostyczny

opublikowany w 2002 r. przez badaczy z *Memorial Sloan-Kettering Cancer Center* (MSKCC) – tzw. model Motzera dla chorych leczonych interferonem α (IFN- α).

Czynniki ryzyka stanowią:

- stan sprawności <80 w skali Karnofsky'ego;
- stężenie LDH powyżej 1,5 x górnej granicy normy;
- niedokrwistość (stężenie hemoglobiny <10 g/dl);
- skorygowane stężenie wapnia >10 mg/dl;
- czas od pierwotnego rozpoznania <12 miesięcy (PTOK 2011).

Zdefiniowanie grup prognostycznych, mimo braku jasnych czynników predykcyjnych, jest także podstawą doboru optymalnej terapii, a analizy współcześnie prowadzonych badań często opierają się na tym podziale.

Leczenie i cele leczenia

Główne dostępne metody leczenia obejmują:

- nefrektomię radykalną (doszczętne usunięcie nerki z guzem, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi);
- nefrektomię oszczędzającą (usunięcie zmiany nowotworowej i pozostawienie niezmięnionej części nerki) – operację taką można rozważyć tylko u wybranych chorych, u których niewielki guz (największy wymiar <4cm) znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki bądź obwodowo w środkowej części nerki, albo jeżeli są istotne wskazania do zachowania nerki zajętej procesem nowotworowym, tzn. obecność jednej nerki, guz obustronny lub istotne uszkodzenie czynności drugiej nerki;
- embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny);
- paliatywne leczenie operacyjne, gdy doszczętne usunięcie tkanek nowotworowych jest niemożliwe, a duży guz lub masywne przerzuty do węzłów chłonnych są przyczyną powikłań ze strony innych narządów;
- chemioterapię i leczenie biologiczne – sama chemioterapia (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna) jest nieskuteczna. Czasową poprawę i wydłużenie przeżycia u chorych na RCC w IV stopniu zaawansowania można uzyskać, stosując chemioterapię oraz interferon α (chemioimmunoterapia). U wybranych chorych z przerzutami stosuje się także interleukinę 2 w dużych dawkach. Ostatnio w leczeniu zaawansowanego raka nerki stosuje się też nowe leki ukierunkowane molekularnie: głównie sunitynib i sorafenib.
- leczenie adiuwantowe – polega na stosowaniu interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym (*Szczeklik 2011*).

Skupiając się na leczeniu farmakologicznym, leczenie systemowe RCC można podejmować wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej bez współistniejących istotnych schorzeń internistycznych. Obecnie często wykorzystuje się leki ukierunkowane molekularnie, a u wybranych chorych wartościowa jest także immunoterapia interferonem α .

Immunoterapia cytokinami przez wiele lat stanowiła podstawę leczenia systemowego zaawansowanego RCC, tym niemniej jej skuteczność jest ograniczona. Zastosowanie interleukiny 2 w wysokich dawkach oraz interferonu α prowadzi do uzyskania obiektywnych odpowiedzi u około 6-15% chorych, a mediana czasu przeżycia całkowitego pacjentów poddawanych immunoterapii jest o niespełna 4 miesiące dłuższa w porównaniu z chorymi, u których nie zastosowano immunoterapii (*Jassem 2013*).

Spośród leków leków ukierunkowanych molekularnie, w leczeniu systemowym dostępne są 3 grupy leków: inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (głównie receptora dla VEGF; sunitynib, sorafenib, pazopanib), inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsylolimus, ewerolimus) oraz przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab).

Przebieg naturalny i rokowanie

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

Klasyfikację grup rokowniczych w zależności od obecności czynników ryzyka opisano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Grupy rokownicze wg MSKCC

Rokowanie	Definicja	Mediana czasu przeżycia
Korzystne	0 czynników ryzyka	20 miesięcy
Pośrednie	1-2 czynniki ryzyka	10 miesięcy
Niekorzystne	≥ 2 czynniki ryzyka	4 miesiące

Wśród nowotworów urologicznych rak nerki ma najwyższy współczynnik śmiertelności, umiera bowiem około 40% chorych, podczas gdy dla raka prostaty i pęcherza moczowego współczynnik ten wynosi około 20% (na podstawie danych światowych).

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 4. Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Torisel)

Nazwa, postać farmaceutyczna, rodzaj i wielkość opakowania, EAN	Torisel 30 mg koncentrat i rozcieńczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, EAN: 5909990080663 [1 fiolka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fiolka (szklana) 2,2 ml rozcieńczalnika]
Substancja czynna	temsylolimus
Droga podania	Wlew dożylny
Kod ATC	L01X E09: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej
Mechanizm działania	Temsylolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przerwania procesu translacji i białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2, czyli czynników transkrypcyjnych regulujących zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodków hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę – naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF). Przeciwnowotworowe działanie temsylolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodkowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

Wnioskowana prezentacja leku jest zarazem jedyną jaka została dopuszczona do obrotu (http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000799/human_med_001098.jsp&mid=WCOb01ac058001d124, dostęp: 22.04.2013).

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 5. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	19.11.2007
Data wydania pozwolenia we wnioskowanym wskazaniu	19.11.2007
Wnioskowane wskazanie	Zgodnie z ChPL i wnioskiem refundacyjnym: Torisel jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC, ang. <i>renal cell carcinoma</i>), u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka. Zgodnie ze zleceniem MZ: w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”
Dawka i schemat	Zalecana dawka produktu Torisel podawana dożylnie w zzwansowanym raku

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	nerkowokomórkowym wynosi 25 mg we wlewie trwającym od 30 do 60 minut raz w tygodniu. Okolo 30 minut przed rozpoczęciem podania każdej dawki temsyrolimusu pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę w dawce 25 do 50 mg (lub podobny produkt przeciwhistaminowy).
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Leczenie dorosłych pacjentów z nawracającym i (lub) opornym chłoniakiem z komórek płaszczą (MCL, ang. <i>mantle cel lymphoma</i>)
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none">Nadwrażliwość na temsyrolimus, jego metabolity (w tym syrolimus), polisorbát 80 lub na którąkolwiek substancję pomocniczą produktu ToriselW przypadku pacjentów z chłoniakiem z komórek płaszczą umiarkowane lub ciężkie zaburzenia czynności wątroby
Lek sierocy (TAK/NIE)	TAK (w obu zarejestrowanych wskazaniach)

Torisel we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy został zarejestrowany również przez FDA 30 maja 2007 r.

(http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Label_ApprovalHistory#apphist, dostęp: 22.04.2013).

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 6. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	[redacted]
Kategoria dostępności refundacyjnej	program lekowy
Poziom odpłatności	lek wydawany bezpłatnie
Grupa limitowa	[redacted]
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Opis proponowanego programu lekowego

Jako załącznik do wniosku przekazany został uzgodniony projekt programu lekowego „**Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)**”. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego prezentuje tabela poniżej.

Tabela 7. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”
Cel programu	[redacted]

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

<p>Kryteria włączenia do programu</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Dawkowanie i sposób podawania</p>	<p>[Redacted content]</p>

<p>Monitorowanie leczenia</p>	<p>[Redacted content]</p>
<p>Kryteria wyłączenia (zakończenia udziału w programie)</p>	<p>[Redacted content]</p>

W treści programu nie zostały podane kryteria zakończenia udziału w programie, ale treściowo odpowiadają im kryteria wyłączenia z programu, dlatego podane zostały w jednej rubryce tabeli powyżej.

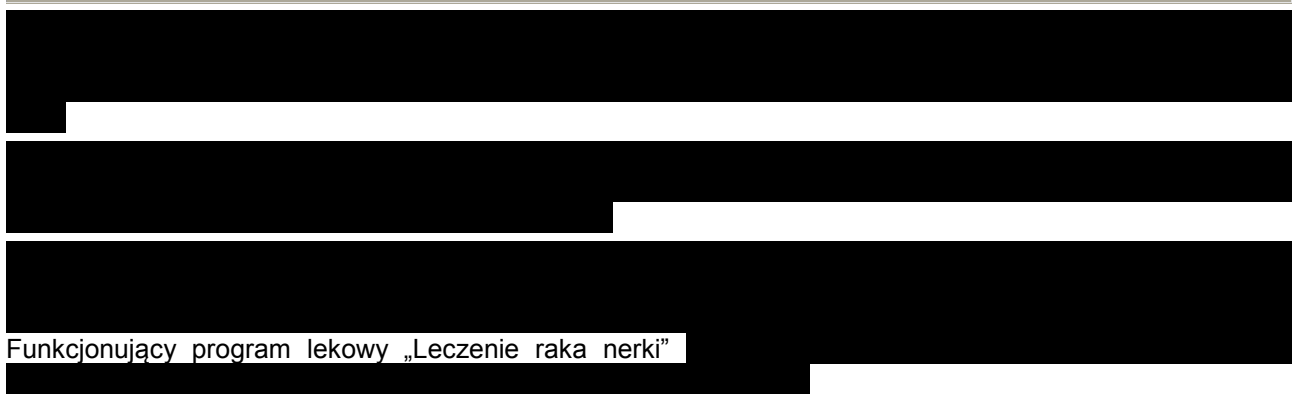
W AOTM równolegle prowadzona jest ocena wniosku o objęcie refundacją produktu leczniczego **Inlyta (aksytynib)** (2 kody EAN) w ramach programu lekowego: „**Leczenie raka nerki aksytynibem (ICD-10 C64)**”.

[Redacted content]

[Redacted content] względem funkcjonującego programu lekowego „**Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)**” (B.10), określającego zasady stosowania **sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu i ewerolimusu**.

[Redacted content]

[Redacted content]



Funkcjonujący program lekowy „Leczenie raka nerki”

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Interwencje rekomendowane

W tabeli poniżej zawarto przegląd leków rekomendowanych do stosowania w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z wyszczególnieniem rokowania niekorzystnego (jak we wnioskowanym wskazaniu) oraz pośredniego i korzystnego.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma*, RCC) – leczenie I rzutu

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje w I linii leczenia RCC											
		Rokowanie niekorzystne			Rokowanie pośrednie lub korzystne								
		temsylolimus	sunitynib	BSC	sunitynib	bewacyzumab + IFN-α	pazopanib	IFN-α	sorafenib	interleukina-2	erlotynib	BSC	
Polska	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO) 2011	X			X		X						
	Medycyna Praktyczna, Borkowski 2009	X	X ^f		X	X			X ^f	X ^f		X ^f	
	Wysocki 2010	X			X	X	X	X ^b					
	Żołnierek 2011	X	X ^f		X	X	X		X ^f	X ^f			
Świat	American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European CanCer Conference (ECCO), 2008	X			X	X							
	International Society of Geriatric Oncology (SIOG), 2009	Nie odniesiono się do linii leczenia ani do rokowania, wymieniono leki: temsylolimus , sunitynib, sorafenib, bewacyzumab											
Europa	European Society for Medical Oncology (ESMO), 2012	Rak jasnokomórkowy	X	X ^a	X ^a	X	X	X		X ^a	X ^a		
		Rak inny niż jasnokomórkowy	Nie odniesiono się do rokowania, wymieniono leki: temsylolimus , sunitynib, sorafenib (rekomendacja wydana na podstawie dowodów niskiej jakości)										
	European Association of Urology (EAU), 2013	Rak jasnokomórkowy	X			X	X	X	X ^b		X ^b		
		Rak inny niż jasnokomórkowy	Brak ^e										
	European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), 2009	X	X ^a		X	X		X	X ^a	X	X		
Hiszpania	Spanish Oncology GenitoUrinary Group (SOGG), 2010	X			X	X	X						
Wielka Brytania	NICE 2009a, 2011				X		X						
Kanada	Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF), 2011	X	X ^a		X	X	X		X ^a	X ^a			
	CancerCare Ontario (CCO), 2009	X			X	X		X ^{c,d}					
	Alberta Health Services (AHS), 2012	X			X		X						
USA	National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2013	Rak jasnokomórkowy	X			X	X	X		X	X	X	
		Rak inny niż jasnokomórkowy	X			X		X		X		X	

^a na podstawie dowodów niskiej jakości; ^b w wyjątkowych przypadkach; ^c tylko w przypadku, gdy inhibitory angiogenezy (jak temsylolimus, sunitynib) są niedostępne lub niezalecane; ^d brak sprecyzowania informacji co do rokowania; ^e pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych, a jeżeli nie jest to możliwe to można podjąć decyzję w porozumieniu z pacjentem, aby stosować leczenie takie jak rekomendowane dla typu jasnokomórkowego; ^f lek drugiego wyboru (np. stosowany w ramach badań klinicznych);

BSC – najlepsze dostępne leczenie (ang. *best supportive care*)

Interwencje stosowane

Interwencje refundowane w Polsce we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy (ICD-10 C 64) to sunitynib, sorafenib, pazopanib oraz w przypadku udokumentowania wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wielokinazowych inhibitorów ewerolimus w ramach programu lekowego „**Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)**”, stanowiącego załącznik B.10. do Obwieszczenia Ministra Zdrowia w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. W tym wskazaniu refundowany jest również interferon alfa, jednakże znajduje się w części C Wykazu leków refundowanych – Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. W załącznikach C.32., C.33. oraz C.34. do Obwieszczenia, określających zakres refundowanych zastosowań odpowiednio interferonu alfa, interferonu alfa-2a oraz interferonu alfa-2b, wśród licznych zastosowań określonych za pomocą kodów ICD-10 wymienia się też kod **C 64** – Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej.

Tabela 9. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego



Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki dostępne w ramach programu lekowego										
Pazopanibum	Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 tabl.	5909990764877	1110.0, Pazopanib	2980,8	3159,65	3159,65	B.10.	bezpłatne	0
	Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 tabl.	5909990764884		8942,4	9478,94	9478,94			
	Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 tabl.	5909990764891		5961,6	6319,3	6319,3			
	Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 tabl.	5909990764907		11923,2	12638,59	12638,59			
Sorafenibum	Nexavar, tabl. powł., 200 mg	112 tabl.	5909990588169	1078.0, Sorafenib	15660	16599,6	16599,6	B.5.; B.10.	bezpłatne	0
Sunitinibum	Sutent, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079377	1079.0, Sunitynib	5340,36	5660,78	5660,78	B.3.; B.10.		
	Sutent, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079384		10680,72	11321,56	11321,56			
	Sutent, kaps. twarde, 50 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5909990079391		21361,45	22643,14	22643,14			
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	1086.0, Ewerolimus	12088,44	12813,75	8564,37	B.10.	bezpłatne	0
	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598		16159,18	17128,73	17128,73			
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Interferonum alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	112,19	112,19	C.32.	bezpłatne	0
	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217		211,68	224,38	224,38			
Interferonum	Roferon-a, roztwór do	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465118	1024.2,	50,33	53,35	53,35	C.33.	zpl atn	0


Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]	Wskaźnik objęty refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy [PLN]
alfa-2a	wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml			interferonum alfa recombinatum 2a						
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465316		100,67	106,71	106,7			
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml	1 strzyk. a 0,5 ml (+igła)	5909990465415		150,99	160,05	160,05			
Interferonum alfa-2b	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml	1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest. (1 zest.: strzykawka + igła do wstrzykiwań + 2 waciki)	5909990004805	1024.3, interferonum alfa recombinatum 2b	419,58	444,75	444,75	C.34.		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858118		302,1	320,23	320,23			
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml	1 doz. a 1,2 ml + 12 zest. (1 zest.: igła do wstrzyk. + wacik)	5909990858217		503,49	533,7	533,7			

W tabeli poniżej zaprezentowano interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu **wg ekspertów klinicznych**, do których zwrócono się z prośbą o opinię.

Tabela 10. Interwencje stosowane we wnioskowanym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	„ (...) jedyną możliwą do zastosowania [technologią medyczną – przyp. analityka AOTM] jest terapia oparta o interferon alfa (50% [odsetek pacjentów – przyp. analityka AOTM]) lub terapia objawowa - BSC (50%) oraz udział chorych w badaniach klinicznych. Dotyczy to wszystkich chorych z tej grupy.”	„Najprawdopodobniej zostanie zastąpiona terapia oparta o interferon alfa przez wnioskowaną technologię, również dla części chorych bez aktywnego leczenia.”	„Brak aktywnego leczenia – obserwacja z terapią objawową.”	„W Polsce rekomendowana jest technologia oparta o Temsyrolimus w I-szej linii leczenia u chorych z rakiem nerkowo pochodnym w chorobie uogólnionej w grupie o niekorzystnym rokowaniu. Z uwagi na cenę preparatu możliwa do zastosowania, jedynie po akceptacji refundacji przez regionalne oddziały NFZ wniosku o niestandardową chemioterapię.”	„Zgodnie z rekomendacjami PTOK i PUO w ‘Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych’ – 2011, zaleca się stosowanie w I-szej linii leczenia w raku nerkowo pochodnym w postaci uogólnionej w grupie chorych o niekorzystnej prognozie preparatu o nazwie Temsyrolimus.”
	„Najlepsze leczenie objawowe, Immunoterapia interferonem, Chemioterapia (różne leki, np. gemcytabina z doksorubicyną, winblastyna)”		„Najlepsze leczenie objawowe”	„Żadna z wymienionych wyżej [w AWA: obok – przyp. analityka AOTM] technologii nie jest uznawana za skuteczną. Temsyrolimus w tej grupie chorych jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności.”	„Zgodnie z ‘Zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych’ pod red. M. Krzakowskiego i wsp., ViaMedica 2011 „temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania — w badaniu III fazy znamienne wydłużył czas przeżycia całkowitego (11 v. 7 mies.), w porównaniu z interferonem. Skuteczność temsyrolimusu nie była uzależniona od wcześniejszej nefrektomii. Analizy retrospektywne wskazują, że korzyści z zastosowania leku obserwuje się przede wszystkim u chorych z podwyższonym stężeniem LDH lub z innym niż rak jasnokomórkowy typem histologicznym”.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
	<p>„Zgodnie z aktualnie obowiązującymi rekomendacjami - Temyrolimus jest jedynym lekiem dla chorych z grupy niekorzystnego rokowania. Nie ma innej rekomendowanej strategii terapeutycznej w tym wskazaniu.”</p>	<p>„Ponieważ nie ma innej, rekomendowanej technologii medycznej stosowanej w omawianym wskazaniu – u chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – nie można wskazać technologii, która w praktyce medycznej zostanie zastąpiona przez Temyrolimus. Stosowanie w niektórych ośrodkach w tej grupie chorych interferonu jest całkowicie nieuzasadnione i może być postrzegane jako poważny błąd.”</p>			<p>„Temyrolimus – ‘Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych’ – 2013”</p>

Podsumowując, wydaje się, iż, ze względu na miejsce terapii temsyrolimusem w procesie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, najwłaściwszym komparatorem dla Toriselu jest **interferon alfa** (mimo kontrowersji co do klinicznej zasadności jego stosowania w rozpatrywanym wskazaniu). Ewerolimus, podobnie jak temsyrolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy ssaków mTOR, ale zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym jak i refundacyjnym może być stosowany w leczeniu zaawansowanej postaci raka nerki **opornej na inhibitory kinaz tyrozynowych** (temsyrolimus ma być stosowany przy braku wcześniejszego leczenia farmakologicznego). Natomiast inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, sorafenib, pazopanib) w warunkach polskich zgodnie z kryteriami obowiązującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” refundowane są w leczeniu chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym lub mieszanym (z przewagą jasnokomórkowego) rakiem nerki przy **korzystnym lub pośrednim rokowaniu** wg skali MSKCC, podczas gdy projekt programu dla temsyrolimusu wymaga od chorych kwalifikowanych do programu występowania zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z obecnością 3 z 6 czynników ryzyka (**rokowanie niekorzystne**). Występują także różnice co do wymaganego stanu sprawności wg skali Karnofsky'ego. Dodatkowo, można też wskazać, że zarejestrowany i rekomendowany do stosowania w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego raka nerki bewacyzumab nie jest w Polsce refundowany w tym wskazaniu.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparatory dla temsyrolimus w Analizie problemu decyzyjnego wnioskodawca wskazał interferon alfa, w tym jego dwa podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b.

W tabeli poniżej przedstawiono kluczowe argumenty, którymi wnioskodawca uzasadnił wybór komparatora, wraz z komentarzem Agencji.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy	Komentarz oceniającego
<p>Interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b)</p>	<p>„Na podstawie analiz wytycznych i rekomendacji światowych stwierdzono, iż lekiem zalecanym w I rzucie leczenia [zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – przyp. aut.] u chorych z niekorzystnym rokowaniem jest temsyrolimus. Dodatkowo organizacje CKCF i EORTC-GC dopuszczają warunkowe zastosowanie sunitynibu, a ESMO – sunitynibu lub sorafenibu. Jednak leki te w Polsce stosowane są w ramach <i>Programu lekowego leczenia raka nerki</i> u pacjentów z korzystnym i pośrednim rokowaniem. W leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego chorzy o niekorzystnym rokowaniu mogą otrzymać interferon alfa. Lek ten wskazany jest w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerki (w charakterystyce produktu leczniczego nie odniesiono się do czynników rokowniczych). Ponadto interferon alfa jest refundowany w ramach <i>Wykazu refundowanych leków (...)</i> (Część C. <i>Leki stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym</i>), zatem może być podawany u każdego chorego z rakiem nerkowokomórkowym. Należy zauważyć, iż obecnie interferon alfa jest jedynym lekiem finansowanym ze środków publicznych w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu...”</p>	<p>Wybór zasadny. W odniesieniu do minimalnych wymagań, które powinny spełniać analizy HTA dołączone do wniosku o objęcie refundacją (w szczególności odnośnie do wyboru komparatora, jako jednej z refundowanych opcji alternatywnych), wybór komparatorów przez wnioskodawcę należy uznać za prawidłowy. Ze względu na miejsce terapii temsyrolimusem w procesie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego interferon alfa jest najważniejszym komparatorem dla Toriselu – jedynym, który może być obecnie stosowany i refundowany w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (patrz pkt 3.1.1. powyżej).</p>

Obecnie na rynku dostępne są: **Alfaferone** (2 kody EAN) zawierający substancję czynną interferonum alfa, **Roferon-a** (3 kody EAN) zawierający substancję czynną interferonum alfa-2a oraz IntronA (3 kody EAN) zawierający substancję czynną Interferonum alfa-2b. Załączniki C.32., C.33. oraz C.34. do Obwieszczenia, określające zakres refundowanych zastosowań odpowiednio interferonu alfa, interferonu alfa-2a oraz interferonu alfa-2b, wśród licznych zastosowań określonych za pomocą kodów ICD-10, wymieniają również kod **C 64** – Nowotwór złośliwy nerki, z wyjątkiem miedniczki nerkowej. Natomiast charakterystyki w/w produktów leczniczych wskazują, że **zaawansowane stadium raka nerki** jest wskazaniem zarejestrowanym dla **Roferonu-a**, natomiast **Alfaferone** zgodnie ze wskazaniami należy stosować w przypadku stwierdzenia występowania **raka nerki jasnokomórkowego w okresie przerzutów**. W ramach zarejestrowanych wskazań IntronuA brak jest natomiast raka nerkowokomórkowego.

Biorąc pod uwagę powyższe za najważniejszy komparator dla temsyrolimusu należy uznać interferon alfa, a zwłaszcza **interferon alfa-2a**. Była to jednocześnie interwencja z którą porównywano temsyrolimus w

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

badaniu rejestracyjnym przeprowadzonym wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (*Hudes 2007*).

Interferon alfa-2a (Roferon-a) – mechanizm przeciwnowotworowego działania produktu nie został dotychczas poznany; zauważono, że Roferon wywiera działanie przeciwproliferacyjne *in vitro* w stosunku do komórek wielu ludzkich nowotworów.

Roferon zarejestrowany jest w kilku wskazaniach, w tym w zaawansowanym stadium raka nerki. We wskazaniu tym powinien być podawany we wstrzyknięciu podskórnym w dawce 3 miliony j.m. trzy razy w tygodniu przez pierwszy tydzień, 9 mln j.m. trzy razy w tygodniu w drugim tygodniu i 18 mln j.m. trzy razy w tygodniu w kolejnych tygodniach. Stosowana jednocześnie **winblastyna** powinna być podawana dożylnie, zgodnie z zaleceniami producenta w dawce 0,1 mg/kg masy ciała raz na trzy tygodnie. Leczenie powinno trwać co najmniej 3 miesiące, a maksymalnie 12 miesięcy lub do momentu progresji choroby. U chorych, u których uzyskano odpowiedź całkowitą, leczenie można zakończyć w 3 miesiące po uzyskaniu trwałej odpowiedzi.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy zidentyfikowano 7 publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych (*Gomez-Fernandez 2012, Coppin 2008, Coppin 2011a, Coppin 2011b, Thompson Coon 2010, Delea 2012* oraz *Mills 2009*) dotyczących stosowania temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego.

Przegląd systematyczny Cochrane'a (*Coppin 2008*) przeprowadzono dla terapii celowanych (temsyrolimus, sorafenib, bewacyzumab, sunitynib, talidomid, karboksyaminoimidazol, lapatynib, erlotynib) stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym. Wyniki efektywności klinicznej dla Toriselu zaczerpnięto z dwóch badań RCT – *Atkins 2004* (badanie II fazy służące ustaleniu optymalnej dawki leku) i *Hudes 2007*. Autorzy przeglądu podkreślili, iż - spośród analizowanych leków - wśród badań prowadzonych w grupie pacjentów wcześniej nieleczonych z interferonem-alfa podawanym podskórnym jako terapią kontrolną **istotną statystycznie poprawę przeżycia całkowitego** wykazano tylko dla temsyrolimusu podawanego dożylnie raz w tygodniu w dawce 25 mg u pacjentów z różną histologią raka nerki i różnymi rokowaniami (**mediana przeżycia 10,9 mies. vs 7,3 mies.** odpowiednio dla temsyrolimusu i interferonu alfa, **HR=0,73, 95% CI 0,58-0,92; p=0,008**, na podstawie badania *Hudes 2007*). Co ciekawe, istotną statystycznie poprawę przeżycia wykazano w podgrupie pacjentów z rakiem innym niż jasnokomórkowy (18% uczestników badania) – HR=0,55, 95% CI 0,33-0,90; p<0,05), mimo iż uznaje się że inhibitory angiogenezy są prawdopodobnie nieskuteczne w tym wskazaniu ze względu na brak mutacji genu VHL. **Jednocześnie szansa na znaczącą remisję była mała i nieudowodniona w przypadku temsyrolimusu.**

Odnosnie bezpieczeństwa leku, stwierdzono, że w porównaniu z temsyrolimusem stosowanym w rozważanej dawce - 25 mg, czyli najniższej wcześniej testowanej w badaniu *Atkins 2004* – częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych była istotnie statystycznie wyższa w grupie interferonu (78% vs 67 %, p=0,02). Stwierdzane zdarzenia niepożądane były bardzo różnorodne, w przypadku interferonu najczęściej występowała astenia, natomiast **wysypka, obrzęki i zapalenie jamy ustnej** częściej towarzyszyły stosowaniu temsyrolimusu.

W aktualizacji przeglądu (*Coppin 2011a, Coppin 2011b*), omawiając skuteczność i bezpieczeństwo temsyrolimusu odniesiono się do tych samych badań co w przeglądzie pierwotnym.¹

Te same badania odnośnie efektywności temsyrolimusu zostały zidentyfikowane i omówione również w ramach przeglądów *Thompson Coon 2010, Delea 2012* oraz *Mills 2009*, dotyczących skuteczności różnych terapii stosowanych w zaawansowanym raku nerki. W przeglądach *Mills 2009* oraz *Thompson Coon 2010* podkreślono, że znaczące różnice w charakterystykach populacji pacjentów w badaniach dla poszczególnych leków stosowanych w raku nerki i różnice w samych badaniach powodują, że nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy lekami.

W przeglądzie *Thompson Coon 2010* wykonanym dla NICE przedstawiono wyniki **końcowej analizy** z badania *Hudes 2007*. W analizie tej mediana całkowitego przeżycia w grupie interferonu wyniosła 7,3 mies.

¹ Z upływem czasu pojawiły się natomiast badania wskazujące na poprawę przeżycia całkowitego dzięki zastosowaniu sunitynibu (18% spadek ryzyka zgonu w porównaniu z interferonem alfa, poprawa mediany przeżycia z 21,8 do 26,4 mies., p=0,049) oraz bewacyzumabu w skojarzeniu z interferonem (14% spadek ryzyka zgonu w porównaniu z samym interferonem, wynik na granicy istotności statystycznej) u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Dotyczy to jednak grupy pacjentów z rakiem jasnokomórkowym o korzystnym lub pośrednim rokowaniu.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

(95% CI 6,1-8,8), a w grupie temsyrolimusu 10,9 mies. (95% CI 8,6-12,7), **HR=0,78 (95% CI 0,63-0,97; p=0,0252)**, co wskazuje, że temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o 22%. Wynika stąd, że temsyrolimus może być lepszy od interferonu alfa w tej grupie pacjentów. **Jednak zachodzące na siebie przedziały ufności w medianach oraz przedział ufności wokół wyniku HR zbliżający się do jedności mogą sugerować brak różnic w skuteczności.**

W tej samej końcowej analizie mediana przeżycia bez progresji, oszacowana przez niezależnych ekspertów wyniosła 3,2 mies. (95% CI 2,2-4,0) w grupie interferonu oraz 5,6 mies. (95% CI 3,9-7,2) w grupie temsyrolimusu, HR=0,74 (95% CI 0,60-0,91; p=0,0042).

Hazard względny (HR) dla przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby sugeruje przewagę temsyrolimusu nad interferonem zarówno u pacjentów z rakiem nerki jasnokomórkowym jak i innym niż jasnokomórkowy. Jednak istnieje wiele wątpliwości co do oszacowania tych wskaźników, nie wiadomo też czy przedstawione wyniki są istotne statystycznie.

Zarówno u pacjentów po nefrektomii jak i u tych u których nefrektomii nie przeprowadzono odpowiedź na leczenie była lepsza w przypadku stosowania temsyrolimusu w porównaniu z interferonem. Ocena niepewnych wyników sugeruje, że usunięcie pierwotnego guza nie jest istotnym czynnikiem prognostycznym dla skuteczności zastosowanej terapii, choć możliwe jest wystąpienie błędu drugiego rodzaju (nieodrzućenie hipotezy zerowej, która w rzeczywistości jest fałszywa).

Ostatni z odnalezionych przeglądów – *Gomez-Fernandez 2012* – dotyczy ryzyka wystąpienia wysypki skórnej oraz zapalenia jamy ustnej u chorych na różne nowotwory przyjmujących temsyrolimus. Metaanaliza danych z różnorodnych publikacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania temsyrolimusu w różnych nowotworach (raku nerkowokomórkowym, chłoniaku z komórek płaszczka, innych chłoniakach nieziarnicznych, raku endometrium, neuroendoktrynym, szpiczaku mnogim, drobnokomórkowym raku płuca oraz nowotworach tkanek miękkich) wykazała **wzrost ryzyka wystąpienia wysypki oraz zapalenia jamy ustnej w związku ze stosowaniem temsyrolimusu** [wysypka wystąpiła u 45% chorych (95% CI 35,6-56,3%), RR=7,6 (95% CI 4,4-13,3, p<0,001), w tym wysypka ciężka u 3,3 % (95% CI 1,9-5,6%), RR=13,70 (95% CI 0,82-227,50, p=0,07), a zapalenie jamy ustnej u 44,3% chorych (95% CI 32,1-57,1%), RR=11,10 (95% CI 5,60-22,00, p<0,001), w tym zapalenie ciężkie u 3,2% pacjentów (95% CI 1,9-5,4%), RR=13,2 (95% CI 0,80-218,50, p=0,07)]. Szczegółowe dane z uwzględnionego, najliczniejszego badania dotyczącego populacji chorych z rakiem nerki (*Hudes 2007*) zostaną podane w ramach Analizy bezpieczeństwa.

Pełna charakterystyka opracowań wtórnych znajduje się w Analizie klinicznej wnioskodawcy.

Agencja przeprowadziła własne wyszukiwanie przeglądów systematycznych odnoszących się do skuteczności lub bezpieczeństwa temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w bazach Pubmed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library z datą odcięcia do 22 kwietnia 2013 r. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AK (w wersji poprzedzającej uzupełniony wniosek względem wymagań minimalnych). W przeszukiwaniu odnaleziono kilka nowych publikacji przedstawiających wyniki przeglądów systematycznych odnośnie skuteczności, a głównie bezpieczeństwa leków ukierunkowanych molekularnie stosowanych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym, jednak w częściach dotyczących temsyrolimusu odnosiły się one wyłącznie do tych samych badań i publikacji, które zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W ramach AK przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono ocenę skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa temsyrolimusu w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu w odniesieniu do interferonu alfa-2a.

Odnaleziono 1 badanie randomizowane (*Hudes 2007*) porównujące zastosowanie temsyrolimusu *i.v.* w dawce 25 mg co tydzień we wlewie 30 minutowym z interferonem alfa-2a *s.c.* w dawce 3 mln j.m. 3 razy w pierwszym tygodniu, 9 mln j.m. 3 razy w drugim tygodniu i 18 mln j.m. 3 razy w trzecim tygodniu (z możliwością modyfikacji w przypadku złej tolerancji leczenia). Dodatkowo zidentyfikowano 5 kolejnych publikacji dotyczących tego badania (*Bellmunt 2008, De Souza 2007, Lee 2012, Yang 2010, Zbrozek 2010*). W publikacji *De Souza 2007*, **dostępnej tylko w postaci abstraktu**, przedstawiono wyniki analizy końcowej (*final supportive analysis*) badania *Hudes 2007*, w którym przedstawione zostały wyniki drugiej analizy okresowej (*second interim analysis*). W publikacjach *Yang 2010* oraz *Zbrozek 2010* badano jakość życia pacjentów. Publikacja *Lee 2012* dotyczy potencjalnej roli poziomu biomarkerów, takich jak cholesterol, trójglicerydy oraz glukoza jako predyktora skuteczności temsyrolimusu stosowanego u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu. Publikacja *Bellmunt 2008* jest natomiast poświęcona profilowi bezpieczeństwa temsyrolimusu w rozpatrywanym wskazaniu.

3.3.1. Strategia wyszukiwania

Analiza kliniczna wnioskodawcy zawiera dokładny opis procesu wyszukiwania i selekcji badań w ramach przeglądu systematycznego. Wnioskodawca deklaruje, że wyszukiwaniem objęto główne bazy bibliograficzne: Medline (PubMed), Embase i Cochrane Library, a dodatkowo Centre for Reviews and Dissemination (CRD), strony agencji rządowych (EMA, FDA, URPLW MiPB), WHO oraz rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov).

Wyszukiwanie w analizie klinicznej przedstawionej przez wnioskodawcę obejmowało okres do ok. 20 listopada 2012 r. (różne daty dla poszczególnych baz).

Strategia wyszukiwania została zbudowana poprawnie, adekwatnie do postawionego celu: identyfikacji wszystkich badań oceniających skuteczność i bezpieczeństwo temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych wcześniej nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu w porównaniu z interferonem alfa. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też prawidłowymi operatorami Boole'a.

W pierwszym etapie opracowano i zastosowano strategię wyszukiwania w bazach głównych – Medline, Embase oraz The Cochrane Central Register of Controlled Trials. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do komparatorów oraz punktów końcowych – stosowano jedynie zapytania dotyczące interwencji badanej (temsyrolimus) oraz populacji docelowej (chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym). W celu odnalezienia słów stanowiących synonimy wyżej wymienionych zapytań wykorzystano słownik haseł przedmiotowych Medical Subject Headings (MeSH) i EmTree – Tool oraz zastosowano przegląd zasobów internetowych. Tak szeroka strategia dała bardzo dużo rekordów, szczególnie w bazach Medline oraz Embase (1988), ale dzięki temu umożliwiła odnalezienie wszelkich badań z zastosowaniem wnioskowanej technologii.

W bazie CRD oraz na stronach internetowych EMA, FDA, WHO, w tym Uppsala Monitoring Centre oraz URPLW MiPB zastosowano szeroką strategię z użyciem jedynie nazwy substancji czynnej interwencji badanej (nie stosowano nazwy handlowej).

W rejestrze badań klinicznych (bazie *National Institutes of Health*), ze względu na dużą liczbę trafień zastosowano zapytania odnoszące się nie tylko do leku, lecz też problemu zdrowotnego („renal cell carcinoma”, „kidney cancer”).

Zgodnie z deklaracjami wnioskodawcy, odnalezione w wyniku przeszukiwania publikacje zostały poddane selekcji na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie pełnych tekstów. Selekcji dokonywało niezależnie dwóch analityków, a w przypadku braku zgodności decyzje podejmowano wraz z trzecim analitykiem na drodze konsensusu. Selekcja została oparta na wcześniej zdefiniowanych kryteriach włączenia i wykluczenia badań (patrz poniżej pkt 3.3.2.).

Załączono diagram PRISMA skupiający rekordy z baz głównych i dodatkowych, w tym przeszukanych stron internetowych, który przedstawia wyczerpujący opis selekcji doniesień na poszczególnych jej etapach.

Podsumowując, metodologia przeszukiwania doniesień w pierwszym etapie była zgodna z wytycznymi AOTM.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań, w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, w porównaniu z interferonem alfa, w języku polskim lub angielskim, w bazach Medline (via PubMed), Embase (via Ovid), Cochrane Library z datą odcięcia do 22 kwietnia 2013 r. Wyszukiwanie oparto na strategii wyszukiwania przyjętej przez autorów AK (w wersji poprzedzającej uzupełnienie analiz względem wymagań minimalnych). W ramach wyszukiwania własnego poza opracowaniami wyszukany przez autorów AW nie odnaleziono dodatkowych badań klinicznych bądź obserwacyjnych odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

Dodatkowo, wyniki wyszukiwania badań dla temsyrolimusu porównano z informacjami zawartymi w dokumentacji rejestracyjnej leku – raporcie EPAR Torisel. Badanie włączone przez wnioskodawcę (*Hudes 2007*) jest tożsame z ocenianym w ramach procedury rejestracyjnej przedmiotowej technologii (EPAR Torisel). EPAR zawiera również analizę badania *Atkins 2004* dotyczącego ustalenia dawki Toriselu, które nie będzie tutaj szczegółowo omawiane.

3.3.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Pytanie kliniczne postawione na początku AK wnioskodawcy zostało zaprojektowane adekwatnie do przedmiotu wniosku. Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 12.. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Chorzy z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu, wcześniej nieleczeni	Niezgodna z kryteriami włączenia	Brak uwag
Interwencja	Temsirolimus (dawkowanie zgodne z Charakterystyką produktu leczniczego Torisel)	Inna niż wymieniona	Brak uwag
Komparatory	Interferon alfa, w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2B (dawkowanie zgodne z charakterystykami produktów leczniczych zawierających interferon alfa)	Niezgodne z założeniem przyjętym w APD, inne niż wymienione	Jak w pkt. 3.1.2.
Punkty końcowe	Wszystkie istotne klinicznie punkty końcowe, m.in. całkowite przeżycie, jakość życia chorych, czas wolny do progresji choroby, odpowiedź na leczenie	Nieistotne dla pacjenta (surogaty), m.in. farmakokinetyka, farmakodynamika itp.	Brak uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • Badania wtórne: przeglądy systematyczne² spełniające kryterium populacji i interwencji (zgodnie z Rozporządzeniem ws. minimalnych wymagań) i metaanalizy • Badania pierwotne: badania eksperymentalne (ocena skuteczności klinicznej), badania obserwacyjne (ocena skuteczności rzeczywistej i ocena bezpieczeństwa), badania dwuramiennie, badania bezpośrednio porównujące badaną interwencję z komparatorem 	Przeglądy niesystematyczne, opisy przypadków tzw. <i>case-series</i> , opracowania poglądowe	Brak uwag (wśród badań pierwotnych prawdopodobnie omyłkowo wymieniono ponownie badania wtórne takie jak: przeglądy systematyczne i wykonane metaanalizy)
Inne kryteria	Zastosowano ograniczenia językowe (publikacje w języku polskim, angielskim, francuskim i niemieckim)	-	Brak uwag

3.3.3. Badania nad temsirolimusem uwzględnione w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył 1 badanie randomizowane (*Hudes 2007*) porównujące temsirolimus z interferonem alfa-2a w grupie chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu oraz 5 dodatkowych publikacji dotyczących tego badania (*Bellmunt 2008, De Souza 2007, Lee 2012, Yang 2010, Zbrozek 2010*).

W trakcie przeszukiwania rejestru badań klinicznych odnaleziono jedno zakończone, ale nieopublikowane wieloośrodkowe, otwarte badanie randomizowane II fazy (ID: NCT00979966) porównujące skuteczność oraz bezpieczeństwo temsirolimusu i sunitynibu u chorych wcześniej nieleczonych z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym innym niż jasnokomórkowy. Na podstawie danych zamieszczonych na stronie nie można stwierdzić czy w badaniu uczestniczyli chorzy o niekorzystnym rokowaniu (kryteria włączenia i wykluczenia nie odnoszą się do rokowania, zaznaczają tylko że wyłączeniu podlegali pacjenci w stanie tak poważnym, że zdaniem lekarza było to przesłanką negatywną uczestnictwa).

Z wyszukiwania własnego analityków Agencji wynika, że spośród badań zakończonych dostępne są wyniki badania randomizowanego III fazy INTORSECT (ID: NCT00474786), porównującego temsirolimus z sorafenibem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, ale dotyczyło ono II linii leczenia – po niepowodzeniu leczenia sunitynibem - i ze względu na tą różnicę rozpatrywanego wskazania nie będzie tutaj szczegółowo omawiane.

² Przeglądy spełniające kryteria Cook'a – konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 kryteriów: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań.

Badanie Hudes 2007

W okresie od lipca 2003 do kwietnia 2005, do badania wieloośrodkowego zrekrutowano 626 pacjentów, którzy zostali zrandomizowani metodą blokową (*permuted blocks of three*) do trzech ramion badania:

- grupy interferonu alfa-2a (Roferon-A, Roche) (**n=207**) z dawką początkową 3 mln j.m. podskórną 3 razy w pierwszym tygodniu, następnie 9 mln j.m. 3 razy w drugim tygodniu i 18 mln j.m. 3 razy w trzecim tygodniu (pacjenci nietolerujący dawki 9 mln j.m. lub 18 mln j.m. mogli otrzymać w zamian najwyższą tolerowaną dawkę, tj. 3 mln j.m., 4,5 mln j.m. lub 6 mln j.m.);
- grupy temsyrolimusu (Torisel, Wyeth Research) (**n=209**) podawanego w dawce 25 mg raz w tygodniu we wlewie dożylnym 30-minutowym;
- grupy temsyrolimusu w skojarzeniu z interferonem alfa-2a (**n=210**) - temsyrolimus podawano w dawce 15 mg we wlewie 30-minutowym raz w tygodniu, natomiast interferon w dawce początkowej 3 mln j.m. 3 razy w pierwszym tygodniu, a następnie 6 mln j.m. 3 razy w tygodniu.

Ramienia badania temsyrolimus+interferon alfa-2a nie analizowano gdyż terapia skojarzona nie jest przedmiotem wniosku.

W celach profilaktycznych przeciw wystąpieniu reakcji alergicznych stosowano premedykację - 30 minut przed podaniem temsyrolimusu stosowano difenhydraminę dożylnie w dawce 25 lub 50 mg lub inne blokery receptora H1.

Leczenie kontynuowano do momentu progresji choroby, pogorszenia stanu zdrowia lub wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych.

Mężczyźni stanowili 66% (139) uczestników badania w grupie temsyrolimusu oraz 71% (148) w grupie interferonu. Mediana wieku wynosiła 58 lat (zakres 32-81) w grupie temsyrolimusu oraz 60 lat (zakres 23-86) w grupie interferonu. Około 80% uczestników badania miało wynik w skali Karnofsky'ego pomiędzy 60 a 70, posiadało rozpoznanie raka jasnokomórkowego oraz zdiagnozowano u nich nowotwór w okresie 0-12 miesięcy od rekrutacji. Na podstawie 6 czynników rokowniczych zdefiniowanych w kryteriach włączenia, jako chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym zdiagnozowano 93% pacjentów (195) z grupy temsyrolimusu oraz 95% (196) z grupy interferonu. Około 2/3 chorych przeszło wcześniejszą nefrektomię.

Mediana okresu leczenia wyniosła 17 tygodni (zakres 1-126) dla temsyrolimusu oraz 8 tygodni (1-124) dla interferonu.

Z badania utracono łącznie 19 pacjentów (10 w grupie interferonu, 4 w grupie temsyrolimusu i 5 w grupie terapii skojarzonej).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było **przeżycie całkowite**.

Badanie *Hudes 2007* oceniono na 3 na 5 możliwych punktów w skali Jadad, gdyż badanie nie było podwójnie zaślepienie.

Sponsorem badania była firma Wyeth Research, obecnie przejęta przez Pfizer.

Charakterystykę badania włączonego do przeglądu systematycznego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy – temsyrolimus vs interferon alfa-2a

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p><i>Hudes 2007</i> <u>Źródło finansowania:</u> Wyeth Research³</p>	<p>Wieloośrodkowe (nieznana dokładna liczba ośrodków), randomizowane, niezaślepienie, III fazy</p> <p>Randomizacja blokowa w stosunku 1:1:1</p> <p>Analiza wyników: ITT</p>	<p>TEM: 25 mg/tydz</p> <p>IFN: 3 mln j. 3 x w tyg. przez I tydz. 9 mln j. 3 x w tyg. przez II tydz. 18 mln j. 3 x w tyg. przez kolejne tygodnie terapii</p> <p>Poziom dawki IFN był uzależniony od reakcji pacjentów na lek, w przypadku nietolerancji zalecanej dawki otrzymywali oni najwyższą tolerowaną dawkę.</p> <p>Terapia prowadzona była do momentu progresji choroby, pogorszenia stanu zdrowia lub wystąpienia nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych. Temsyrolimus podawany był we wlewie trwającym 30 min raz w tyg. W celu zapobiegnięcia reakcjom alergicznym ok. 30 min przed podaniem TEM pacjenci otrzymywali difenhydraminę <i>i.v.</i> w dawce 25-30 mg lub inny bloker receptora H1</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. histologicznie potwierdzona obecność zaawansowanego RCC (stadium IV lub nawrót choroby); 2. wynik sprawności według skali Karnofsky'ego ≥ 60; 3. brak uprzedniej terapii systemowej; 4. możliwość pomiaru guza wg kryteriów RECIST; 5. prawidłowa funkcja szpiku kostnego, nerek i wątroby: <ol style="list-style-type: none"> a) liczba neutrofilów $\geq 1500/\text{mm}^3$; b) liczba płytek krwi $\geq 100\ 000/\text{mm}^3$; c) poziom hemoglobiny $\geq 8\ \text{g/dl}$; d) poziom kreatyniny w surowicy nie przekraczający 1,5 raza górnej granicy normy; e) poziom AspAT w surowicy nie wyższy niż 3-krotność górnej granicy normy (≤ 5 w przypadku przerzutów do wątroby); f) poziom bilirubiny całkowitej nieprzekraczający 1,5 raza górnej granicy normy; 5. poziom całkowitego cholesterolu $\leq 9,1\ \text{mmol/l}$ i triglicerydów $\leq 4,5\ \text{mmol/l}$; 6. w przypadku przerzutów do mózgu – stabilny stan neurologiczny, pacjenci niewymagający podawania kortykosteroidów po wycięciu zmiany nowotworowej lub radioterapii ; 7. spełnione przynajmniej 3 z 6 prognostycznych czynników ryzyka: <ol style="list-style-type: none"> a) poziom dehydrogenazy mleczanowej przekraczający ponad 1,5 raza górną granicę normy; 	<ul style="list-style-type: none"> • pierwszorzędowy PK - przeżycie całkowite (mediana w mies.) - OS • drugorzędowe PK - przeżycie wolne od progresji choroby (mediana w mies.) - PFS - czas do niepowodzenia leczenia (mediana w mies.) -TTF - odsetek objektywnych odpowiedzi na leczenie - ORR - odsetek korzyści klinicznych (CRB) - bezpieczeństwo

³ Dane z badania klinicznego były gromadzone i analizowane przez Wyeth Research i badaczy akademickich. Badacze akademicy byli odpowiedzialni za decyzje związane z publikowaniem danych. Sponsor nie miał wpływu na pisanie i zmiany w publikacji. Ocena statystyczna została wykonana przez sponsora badania, Wyeth Research. Spośród 19 wymienionych autorów badania 4 osoby zadeklarowały pobieranie honorarium od Firmy Wyeth za konsultacje i wykłady, jeden z autorów zadeklarował pobieranie honorariów od innych firm farmaceutycznych za konsultacje i wykłady, 3 osoby pobierały podobne honoraria i od firmy Wyeth i od innych firm farmaceutycznych. 3 osoby będące współautorami zadeklarowały zatrudnienie w firmie Wyeth w pełnym wymiarze godzin.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			b) poziom hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy; c) skorygowany poziom wapnia w surowicy > 10 mg/dl (2,5 mmol/l); d) upływanie mniej niż roku od wstępnej diagnozy RCC do randomizacji; e) stopień sprawności w skali Karnofsky'ego poniżej 70 (między 60 a 70); f) więcej niż jeden organ objęty przerzutami.	

Tabela poniżej przedstawia opis zastosowanych w badaniach parametrów/skal/kwestionariuszy. Kwestionariuszem EQ-5D posługiwano się w analizach dotyczących jakości życia pacjentów z badania *Hudes 2007* (*Yang 2010, Zbrozek 2010*), a w badaniu *Young 2010* dodatkowo skalą VAS.

Tabela 14. Opis skali i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego																								
Skala aktywności wg Karnofsky'ego	<p>Skala opracowana w 1949 r. przez Davida A. Karnofsky'ego i Josepha H. Burchenala pozwalająca określić stan ogólny i jakość życia pacjenta z chorobą nowotworową kwalifikowanego do chemioterapii bądź radioterapii. Skala ma rozpiętość od 100 do 0, gdzie 100 oznacza stan idealny, a 0 – śmierć (<i>Burchenal 1949</i>).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="353 475 481 528">Stopień sprawności</th> <th data-bbox="1003 485 1055 512">Opis</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="353 544 398 571">100</td> <td data-bbox="495 544 1070 571">Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 592 383 619">90</td> <td data-bbox="495 592 1234 619">Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 639 383 667">80</td> <td data-bbox="495 639 1547 667">Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 687 383 715">70</td> <td data-bbox="495 687 1518 740">Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 767 383 794">60</td> <td data-bbox="495 767 1473 820">Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 831 383 858">50</td> <td data-bbox="495 831 1205 858">Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 879 383 906">40</td> <td data-bbox="495 879 1048 906">Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 927 383 954">30</td> <td data-bbox="495 927 1106 954">Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 975 383 1002">20</td> <td data-bbox="495 975 1429 1027">Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1038 383 1066">10</td> <td data-bbox="495 1038 994 1066">Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia</td> </tr> <tr> <td data-bbox="353 1086 371 1114">0</td> <td data-bbox="495 1086 546 1114">Zgon</td> </tr> </tbody> </table>	Stopień sprawności	Opis	100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby	90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby	80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby	70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi	60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb	50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych	40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki	30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji	20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego	10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia	0	Zgon	-
Stopień sprawności	Opis																									
100	Stan prawidłowy, brak dolegliwości i objawów choroby																									
90	Stan prawidłowej aktywności, niewielkie dolegliwości i objawy choroby																									
80	Stan niemal pełnej aktywności (wymaga pewnego wysiłku); niewielkie dolegliwości i objawy choroby																									
70	Stan niemożności wykonywania pracy lub prawidłowej aktywności, przy zachowanej zdolności do samoobsługi																									
60	Stan wymagający okresowej opieki, przy zachowanej zdolności do samodzielnego spełniania większości codziennych potrzeb																									
50	Stan wymagający częstej opieki i częstych interwencji medycznych																									
40	Stan niewydolności i konieczność szczególnej opieki																									
30	Stan poważnej niewydolności, wskazania do hospitalizacji																									
20	Stan poważnej choroby, bezwzględna konieczność hospitalizacji i prowadzenia leczenia wspomagającego																									
10	Stan gwałtownego narastania zagrożenia życia																									
0	Zgon																									
RECIST <i>(Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)</i>	Zestaw kryteriów umożliwiających obiektywną ocenę odpowiedzi na zastosowane leczenie, najczęściej na podstawie tomografii komputerowej, rzadziej – innych metod obrazowych. Możliwe rodzaje odpowiedzi: odpowiedź całkowita (CR, <i>complete response</i>) – do badania przed leczeniem; progresja choroby (PD, <i>progressive disease</i>) – powiększenie się wymiarów zmian o co najmniej 20% w porównaniu z najmniejszą sumą wymiarów w trakcie badania lub pojawienie się nowej zmiany; stabilizacja (SD, <i>stable disease</i>) – wszystkie pozostałe przypadki	-																								


Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Nazwa	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
VAS (<i>Visual Analogue Scale</i>)	Wizualna skala analogowa to narzędzie umożliwiające prostą ocenę natężenia subiektywnych dolegliwości, w zakresie od 0 („brak bólu”) do 100 (ból o maksymalnym możliwym natężeniu). Pacjent zaznacza na osi liczbowej długości 100 mm punkt odpowiadający aktualnemu natężeniu bólu, który odczuwa. Wynik stanowi odległość od stanu „brak bólu” wyrażoną w milimetrach	-
EQ-5D (<i>The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire Score</i>)	Kwestionariusz stosowany u osób powyżej 12. roku życia. Jego ideą jest analiza stanu zdrowia przy uwzględnieniu pięciu kategorii: troska o siebie, sprawność fizyczna, codzienna aktywność (praca, obowiązki domowe, nauka, wypoczynek, rodzina), lęk/depresja oraz ból/dyskomfort.	-

3.3.3.1. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

- **Ograniczenia odnoszące się do jakości badań nad temsyrolimusem wskazane przez wnioskodawcę:**
 - „badanie *Hudes 2007* nie było zaślepienie;
 - w badaniu *Hudes 2007* chorych o pośrednim rokowaniu w skali składającej się z 6 czynników rokowniczych było 5-7%, natomiast w skali składającej się z 5 czynników rokowniczych, tj. według skali MSKCC, takich chorych było 24-31%;
 - w badaniu porównano jedynie interferon alfa-2a z temsyrolimusem (jednak ze względu na niewielkie różnice pomiędzy typami interferonu alfa wydaje się zasadne odniesienie wyników analizy do porównania temsyrolimusu z dowolnym typem interferonu alfa);
 - w badaniu *Hudes 2007* oraz we wszystkich publikacjach do tego badania, z wyjątkiem publikacji *Lee 2012*, nie podano informacji o okresie obserwacji;
 - w publikacji *Lee 2012* zaprezentowano analizę przeprowadzoną *post-hoc*;
 - wyniki obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR), korzyści klinicznej (CBR) i przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez niezależny komitet badawczy **nie były podane dla wszystkich chorych włączonych do badania**. Punkty te analizowane były tylko dla chorych, u których oceniano guz w trakcie trwania badania względem wyników początkowych.”
- **Dodatkowe ograniczenia odnoszące się do jakości badań nad temsyrolimusem wskazane przez Agencję:**
 - w badaniu *Hudes 2007* nie zdefiniowano pojęcia „przeżycia bez progresji” ani „niepowodzenia terapii”;
 - w badaniu *Hudes 2007* zastosowano kryteria definiujące niekorzystne rokowanie odmienne od przyjętych powszechnie - klasyfikacja MSKCC składa się z 5 czynników prognostycznych dla oszacowania przeżycia, z których pacjent o złym rokowaniu musi spełniać min. 3. Natomiast w badaniu *Hudes 2007* autorzy dodali dodatkowy element będący kryterium – przerzuty do wielu organów. W związku z tym uczestnicy badania powinni byli spełniać 3 z 6 założonych czynników prognostycznych dla oszacowania przeżycia, które pozwoliły zakwalifikować pacjenta do grupy o złym rokowaniu. Kryteria włączenia do badania zdefiniowały treść wskazania rejestracyjnego leku oraz znalazły odzwierciedlenie w treści proponowanego programu lekowego „**Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)**” (kryteria kwalifikacji do programu wymagają potwierdzonej obecności przynajmniej 3 z 6 czynników ryzyka);
 - w badaniu *Hudes 2007* wykonano analizę podgrup, natomiast należy zwrócić uwagę, że niektóre podgrupy w odniesieniu do których wykazano potencjalną korzyść kliniczną z prowadzonego leczenia były bardzo nieliczne, w tym podgrupa chorych z rakiem innym niż jasnokomórkowy (n=73, czyli mniej niż 20% uczestników badania). Dodatkowo, grupę tą zdefiniowano w badaniu w sposób niejednoznaczny – „rak inny niż jasnokomórkowy i „typy histologiczne nieokreślone”. Ponadto, z badania nie wynika czy podgrupy zostały zdefiniowane *a priori*.

3.3.3.2. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przy przygotowywaniu analizy wnioskodawca korzystał z programów  Man 5.1 oraz Microsoft Excel 2007.

Wyniki w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiono w postaci ilorazu szans (OR, ang. *odds ratio*),⁴ a w przypadku punktów końcowych ciągłych w postaci różnicy średnich (MD, ang. *mean difference*).⁵ W analizie przedstawiano wyniki hazardu względnego (HR, ang. *hazard ratio*) w przypadku gdy zostały one podane w badaniach.

⁴ W przypadku braku zdarzeń w grupie badanej lub kontrolnej obliczano iloraz szans metodą Peto.

⁵ W przypadku gdy w badaniu nie podano wartości średnich MD obliczano jako różnicę median, jako najlepszego dostępnego estymatora wartości średniej.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

We wszystkich przypadkach wyniki przedstawione zostały z 95% przedziałami ufności. Za akceptowalną wartość poziomu istotności statystycznej przyjęto 0,05 ($p \leq 0,05$).

Wnioskodawca podaje, że parametr bezwzględny RD (ang. *risk difference*) i parametr NNT (ang. *number needed-to-treat*) obliczano, gdy parametr względny OR był istotny statystycznie [w przypadku działań niepożądanych lub punktów końcowych niekorzystnych zamiast NNT stosuje się parametr NNH (ang. *number needed-to-harm* – liczba pacjentów, u których podanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego)].

W rzeczywistości parametrów NNT i NNH nie obliczano ze względu na brak danych o okresie obserwacji, podczas gdy parametry te należy interpretować wskazując dokładny czas w jakim obserwowano oceniany efekt.

3.3.3.3. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki dostępne na podstawie badania *Hudes 2007* zostały zebrane w tabeli poniżej.

Tabela 15. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla zmiennych ciągłych (w grupie TEM 209 pacjentów, w grupie IFN 207 – poza medianą czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w niezależnej ocenie radiologicznej gdzie w grupie TEM analizowano 192 pacjentów, a w grupie INF 153)

Punkt końcowy	Interwencja	Mediana [mies.] (95% CI)	HR (95% CI)	p
Mediana całkowitego czasu przeżycia	TEM	10,9 (8,6; 12,7)	0,73 (0,58; 0,92)	0,008
	IFN	7,3 (6,1; 8,8)		
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie badacza	TEM	3,8 (3,6; 5,2)	0,74 (0,60; 0,90)	0,0028
	IFN	1,9 (1,9; 2,2)		
Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby w niezależnej ocenie radiologicznej	TEM	5,5 (3,9; 7,0)	bd	bd
	IFN	3,1 (2,2; 3,8)		
Mediana czasu do wystąpienia niepowodzenia leczenia	TEM	3,8 (3,5; 3,9)	bd	bd
	IFN	1,9 (1,7; 1,9)		

Tabela 16. Wyniki analizy efektywności klinicznej dla zmiennych dychotomicznych (w grupie TEM 192 pacjentów, w grupie IFN 153)

Punkt końcowy	Interwencja	n (%)	OR (95% CI)	p
Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie	TEM	8,6 (4,8-12,4)	2,03 (0,82; 5,02)	NS
	IFN	4,8 (1,9-7,8)		
Odsetek pacjentów, u których wystąpiła korzyść kliniczna*	TEM	32,1 (25,7-38,4)	2,56 (1,51; 4,36)	bd
	IFN	15,5 (10,5-20,4)		

* odsetek pacjentów z obiektywną odpowiedzią na leczenie lub chorobą stabilną przez okres ≥ 24 tygodni

Wyniki dostępne na podstawie publikacji pierwotnej były uzupełniane przez późniejsze publikacje. Szczegóły zostaną uwzględnione w omówieniu poniżej.

Przeżycie całkowite (OS)

W badaniu *Hudes 2007* mediana przeżycia całkowitego w grupie TEM wynosiła **10,9 miesiąca** (95% CI 8,6-12,7), a w grupie IFN **7,3 miesiąca** (95% CI 6,10-8,8). Na podstawie publikacji *Zbrozek 2010* dostępna jest też wartość średnia przeżycia całkowitego, która w grupie TEM wyniosła **10,8 miesiąca**, natomiast w grupie IFN **8,9 miesiąca** (brak miar rozrzutu w publikacji).⁶

W badaniu *Hudes 2007* przedstawiona wartość hazardu względnego wyniosła **HR=0,73** (95% CI 0,58-0,92), co oznacza, że stosowanie temsyrolimusu zmniejsza ryzyko zgonu o 27% w porównaniu do interferonu alfa-2a w rozpatrywanej grupie chorych. Wynik jest istotny statystycznie.

⁶ Wartość średniej i mediany są bardzo zbliżone w przypadku wyników dla TEM, ale już nie INF gdzie estymowana wartość średniej leży poza, choć na granicy przedziału ufności dla mediany.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Na podstawie danych podanych w publikacjach *De Souza 2007* oraz *Lee 2012* hazard względny wynosi odpowiednio **HR=0,78** (95% CI 0,63-0,97; p=0,0252) oraz **HR=0,76** (95% CI 0,60-0,95; p=0,02), co sugeruje, że na podstawie tych danych temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu w stosunku do interferonu alfa 2-a o odpowiednio 22% oraz 24%. Wyniki są istotne statystycznie.

Wnioskodawca zwrócił też uwagę na różnicę median – MD=3,60 (95% CI: 1,15-6,05), wskazującą, że temsyrolimus wydłuża czas do wystąpienia zgonu o 3,6 miesiąca w porównaniu do interferonu alfa. Wartość ta jest istotna statystycznie.

W publikacji *Lee 2012* stwierdzono, że wzrost poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania wiązał się z wydłużonym przeżyciem (HR=0,77 per mmol/L, p<0,0001). Stosowanie temsyrolimusu wiąże się ze wzrostem średniego poziomu cholesterolu w porównaniu z interferonem (1,02 mmol/L; p<0,0001), a także trójglicerydów i glukozy, które jednak nie wpływają na przeżycie. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że po uwzględnieniu zmian poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania (*adjusting for cholesterol*), temsyrolimus nie ma wpływu na przeżycie całkowite w porównaniu z interferonem alfa (**HR=1,14**, 95% CI 0,85-1,53; p=0,37). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

W badaniu *Hudes 2007* wartość przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła **3,8 miesiąca** (95% CI 3,6-5,2) dla TEM oraz **1,9 miesiąca** (95% CI 1,9-2,2) dla IFN alfa. Na podstawie wartości hazardu względnego podanego w abstrakcie *De Souza 2007* **HR=0,74** (95% CI 0,6-0,9; p=0,003) można stwierdzić, że stosowanie temsyrolimusu zmniejsza ryzyko progresji choroby o 26% w porównaniu z interferonem alfa. Różnica jest istotna statystycznie.

Z najnowszej publikacji *Lee 2012* wynika natomiast, że temsyrolimus zmniejsza ryzyko progresji o 30% w porównaniu z grupą chorych leczonych interferonem (**HR=0,70**, 95% CI 0,58-0,86; p=0,001). Różnica jest istotna statystycznie.

Parametr bezwzględny – MD=1,90 (95% CI 1,09-2,71) również wskazuje na przewagę wnioskowanej interwencji.

Wartości median przeżycia wolnego od progresji choroby w ocenie niezależnego komitego badawczego wyniosły **5,5 miesiąca** (95% CI 3,9-7) dla temsyrolimusu oraz **3,1 miesiąca** (95% CI 2,2-3,8) dla interferonu alfa-2a. Różnica median wynosi MD=2,4 (95% CI 0,66-4,14) i jest istotna statystycznie.

W publikacji *Lee 2012*, analogicznie jak w przypadku przeżycia całkowitego, stwierdzono, że poziom cholesterolu wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby (HR=0,81 per mmol/L, p<0,0001). Z kolei poziom trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr. Po uwzględnieniu wpływu poziomu cholesterolu na przeżycie wolne od progresji choroby w ramach analizy wieloczynnikowej, można stwierdzić, że temsyrolimus wydłuża PFS w porównaniu z interferonem - HR=0,88 (95% CI 0,67-1,15; p=0,35). Wynik nie jest jednak istotny statystycznie.

Czas do niepowodzenia leczenia (TTF)

Mediana czasu do niepowodzenia leczenia wyniosła **3,8 miesiąca** (95% CI 3,5-3,9) w grupie temsyrolimusu, a w grupie interferonu alfa-2a **1,9 miesiąca** (95% CI 1,7-1,9). Wyliczona przez wnioskodawcę różnica median TTF **MD=1,9** (95% CI 1,68-2,12) wskazuje, że różnica między grupami jest istotna statystycznie i temsyrolimus wydłuża czas do niepowodzenia leczenia o 1,9 miesiąca względem interferonu.

Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR)

Obiektywną odpowiedź na leczenie zaobserwowano u 17 (**8,6%**) uczestników badania przyjmujących temsyrolimus i u 7 (**4,8%**) chorych leczonych interferonem. Szansa uzyskania jednej obiektywnej odpowiedzi na leczenie w grupie badanej stanowi 203% tej szansy w grupie kontrolnej. Różnica nie jest istotna statystycznie.

Korzyść kliniczna CBR

Korzyść kliniczna została zaobserwowana u 62 (32,1%) osób w grupie badanej i u 24 (15,5%) osób w grupie kontrolnej. Obliczony iloraz szans wskazuje, że szansa uzyskania jednej korzyści klinicznej w grupie badanej wynosi 256% tej szansy w grupie kontrolnej. Różnica jest istotna statystycznie.

Dodatkowo z publikacji *Lee 2012* wynika, że w grupie temsyrolimusu miało miejsce 149 (72%) zgonów, a w grupie interferonu 143 (68%), co oznacza że szansa wystąpienia zgonu była **1,11 razy większa** w grupie badanej w porównaniu z grupą interferonu (**OR=1,11**, 95% CI 0,73-1,69). Różnica nie jest istotna statystycznie.

Progresję choroby zaobserwowano natomiast u 187 chorych przyjmujących temsyrolimus i u 190 chorych liczonych interferonem, więc szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie kontrolnej (OR=0,76, 95% CI 0,39-1,48). Wynik nie jest istotny statystycznie.

W publikacjach *Zbrozek 2010* oraz *Yang 2010* odniesiono się do kwestii jakości życia chorych z rozpatrywanym wskazaniem przyjmujących temsyrolimus vs interferon alfa.

Jakość życia

W opracowaniu *Zbrozek 2010* wyliczano czas przeżycia chorych skorygowany o jakość (Q-TWiST, ang. *quality adjusted time without symptoms or toxicity*, inaczej QALY, ang. *quality-adjusted life year*), na podstawie następującego równania:

$$Q-TWiST = [uTOX \times TOX] + [uREL \times REL] + [uTWiST \times TWiST],$$

gdzie:

u – indeks jakości życia;

TOX (ang. *toxicity*) – czas, w którym występowało u chorego co najmniej jedno poważne lub zagrażające życiu zdarzenie niepożądane (zdarzenia niepożądane w 3 i 4 stopniu nasilenia) i jednocześnie nie występowała progresja choroby;

REL (ang. *relapse*) – okres od progresji choroby do zgonu lub do czasu zakończenia zbierania danych z badania;

TWiST (ang. *time without symptoms or toxicity*) – czas przeżycia bez progresji choroby i poważnych zdarzeń niepożądanych.

Wartości wskaźników użyteczności (uTOX, uREL, uTWiST) zostały obliczone na podstawie kwestionariusza EQ-5D.

Na podstawie przeprowadzonej analizy, wykazano, iż czas przeżycia skorygowany o jakość w grupie TEM wyniósł **7 miesięcy**, natomiast w grupie INF **5,6 miesiąca**. Różnica jest istotna statystycznie ($p=0,0015$).

Natomiast w publikacji *Yang 2010* przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w grupach temsyrolimusu i interferonu, wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D był o **0,10** ($p=0,0279$), a w skali VAS o **6,6** ($p=0,0095$) wyższy w grupie temsyrolimusu w porównaniu z interferonem. Różnice są istotne statystycznie.

3.3.3.4. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Na podstawie publikacji *Hudes 2007* oraz *Bellmunt 2008* porównano częstość i rodzaj występowania zdarzeń niepożądanych, z uwzględnieniem stopnia ich nasilenia, w grupie otrzymującej temsyrolimus i interferon alfa-2a. W ocenie profilu bezpieczeństwa w obu publikacjach nie uwzględniono chorych, którzy zostali poddani randomizacji, ale nie otrzymali żadnego leczenia (w grupie otrzymującej temsyrolimus był to jeden chory, a w grupie leczonej interferonem alfa-2a siedmiu chorych). W publikacji *Bellmunt 2008* analizowane były zdarzenia niepożądane związane wyłącznie ze stosowaniem terapii (w ocenie badaczy).

W związku z brakiem informacji o okresie obserwacji nie obliczano parametru bezwzględnej NNH. Wynika to z faktu, iż parametry te należy interpretować wskazując dokładny czas w jakim obserwowano oceniany efekt.

Wyniki zaprezentowano w kolejnych tabelach, koncentrując się na zdarzeniach niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Tabela 17. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych w III i IV stopniu nasilenia na podstawie badania Hudes 2007

Zdarzenia niepożądane	Częstość n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsirolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Astenia	23 (11%)	52 (26%)	0,35 (0,21; 0,60)	-0,15 (-0,22; -0,08)
Wysypka	8 (4%)	0 (0%)	7,36 (1,82; 29,79)	0,04 (0,01; 0,07)
Anemia	42 (20%)	44 (22%)	0,90 (0,56; 1,44)	n/d
Nudności	4 (2%)	8 (4%)	0,47 (0,14; 1,59)	n/d
Anoreksja	6 (3%)	8 (4%)	0,71 (0,24; 2,09)	n/d
Ból	10 (5%)	4 (2%)	2,47 (0,76; 8,02)	n/d
Duszności	19 (9%)	12 (6%)	1,57 (0,74; 3,34)	n/d
Hiperlipidemia	6 (3%)	2 (1%)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Infekcje	10 (5%)	8 (4%)	1,21 (0,47; 3,14)	n/d
Biegunka	2 (1%)	4 (2%)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Obrzęk obwodowy	4 (2%)	0 (0%)	7,21 (1,01; 51,61)	0,02 (0,00; 0,04)
Hiperglikemia	23 (11%)	4 (2%)	6,09 (2,07; 17,95)	0,09 (0,04; 0,14)
Kaszel	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Hipercholesterolemia	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Gorączka	2 (1%)	8 (4%)	0,23 (0,05; 1,11)	n/d
Bóle brzucha	8 (4%)	4 (2%)	1,96 (0,58; 6,61)	n/d
Zapalenia błony śluzowej jamy ustnej	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Zaparcia	0 (0%)	2 (1%)	0,13 (0,01; 2,08)	n/d
Bóle pleców	6 (3%)	8 (4%)	0,71 (0,24; 2,09)	n/d
Wymioty	4 (2%)	4 (2%)	0,96 (0,24; 3,90)	n/d
Utrata wagi	2 (1%)	4 (2%)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Bóle głowy	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Podwyższony poziom kreatyniny	6 (3%)	2 (1%)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Trombocytopenia	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Dreszcze	2 (1%)	4 (2%)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Podwyższony poziom AST (aminotransferaza asparaginianowa)	2 (1%)	8 (4%)	0,23 (0,05; 1,11)	n/d
Neutropenia	6 (3%)	14 (7%)	0,39 (0,15; 1,05)	n/d
Leukopenia	2 (1%)	10 (5%)	0,18 (0,04; 0,85)	-0,04 (-0,07; -0,01)

Zdarzeniami niepożądanymi o III lub IV stopniu nasilenia występującymi **istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsirolimusem** były **wysypka, hiperglikemia i obrzęk obwodowy**. W grupie leczonej **interferonem alfa 2-a istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia oraz leukopenia**.

Tabela 18. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych o III i IV stopniu nasilenia związanych z zastosowanym leczeniem, na podstawie badania Bellmunt 2008

Zdarzenia niepożądane	Częstość n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsirolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Zdarzenia niepożądane	Częstość n (%)		OR (95% CI)	RD (95% CI)
	Temsirolimus (N=208)	Interferon alfa-2a (N=200)		
Związane z układem metabolicznym				
Hiperglicydemia	6 (3%)	2 (1%)	2,94 (0,59; 14,74)	n/d
Hipercholesteremia	1 (1%)	0 (0%)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Hiperglikemia	18 (9%)	1 (1%)	18,85 (2,49; 142,61)	0,08 (0,04; 0,12)
Utrata wagi	2 (1%)	4 (2%)	0,48 (0,09; 2,63)	n/d
Hipofosfatemia	8 (4%)	1 (1%)	7,96 (0,99; 64,23)	n/d
Hipokalcemia	2 (1%)	3 (2%)	0,64 (0,11; 3,86)	n/d
Anoreksja	2 (1%)	6 (3%)	0,31 (0,06; 1,57)	n/d
Biegunka	2 (1%)	2 (1%)	0,96 (0,13; 6,89)	n/d
Związane z układem hematologicznym				
Anemia	27 (13%)	14 (7%)	1,98 (1,01; 3,90)	0,06 (0,00; 0,12)
Trombocytopenia	3 (1%)	0 (0%)	7,18 (0,74; 69,44)	n/d
Neutropenia	5 (2%)	14 (7%)	0,33 (0,12; 0,93)	-0,05 (-0,09; -0,00)
Leukopenia	0 (0%)	7 (4%)	0,13 (0,03; 0,56)	-0,04 (-0,06; -0,01)
Limfopenia	7 (3%)	5 (3%)	1,36 (0,42; 4,35)	n/d
Związane z układem oddechowym				
Duszności	5 (2%)	2 (1%)	2,44 (0,47; 12,72)	n/d
Wzmógłony kaszel	1 (1%)	0 (0%)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Zapalenia płuc	1 (1%)	0 (0%)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Zapalenia błony śluzowej jamy ustnej	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Związane z pracą nerek				
Podwyższony poziom kreatyniny	5 (2%)	0 (0%)	7,25 (1,24; 42,23)	0,02 (0,00; 0,05)
Hiperglikemia	1 (1%)	1 (1%)	0,96 (0,06; 15,47)	n/d
Ostra niewydolność nerek	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Uremia	1 (1%)	0 (0%)	7,11 (0,14; 358,60)	n/d
Związane z funkcjonowaniem nerek				
Wysypka	4 (2%)	0 (0%)	7,21 (1,01; 51,61)	0,02 (0,00; 0,04)
Trądzik	0 (0%)	0 (0%)	-	n/d
Wysypka grudkowa	3 (1%)	0 (0%)	7,18 (0,74; 69,44)	n/d
Inne				
Astenia	17 (8%)	40 (20%)	0,36 (0,19; 0,65)	-0,12 (-0,19; -0,05)
Ból	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d
Obrzęk obwodowy	2 (1%)	0 (0%)	7,14 (0,45; 114,68)	n/d

Zdarzeniami niepożądanymi związanymi (w opinii badacza) ze stosowanym leczeniem o III i IV stopniu nasilenia występującymi **istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsirolimusem** były **anemia, hiperglikemia, podwyższony poziom kreatyniny** oraz **wysypka**. W grupie leczonej interferonem alfa 2-a **istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia, neutropenia** oraz **leukopenia**.

Informacje na temat przyczyn przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu *Hudes 2007* podano w tabeli poniżej.

Tabela 19. Przyczyny wcześniejszego zakończenia leczenia na podstawie badania *Hudes 2007*

Przyczyny wcześniejszego zakończenia leczenia	Temsirolimus N=209 n (%)	Interferon alfa 2-a N=207 n (%)	OR (95% CI)	RD (95% CI)
Progresja choroby	153 (74%)	115 (58%)	2,19 (1,45; 3,30)	0,18 (0,09; 0,27)
Zdarzenia niepożądane	15 (7%)	29 (14%)	0,47 (0,25; 0,91)	-0,07 (-0,13; -0,01)
Znaczące pogorszenia	14 (7%)	28 (14%)	0,46 (0,23; 0,90)	-0,07 (-0,13; -0,01)
Zgon	6 (3%)	10 (5%)	0,58 (0,21; 1,63)	n/d
Na żądanie chorego	8 (4%)	6 (3%)	1,33 (0,45; 3,91)	n/d
Inne	2 (1%)*	4 (2%)	0,49 (0,09; 2,71)	n/d
Naruszenie protokołu badania	1 (0,5%)	2 (1%)	0,49 (0,04; 5,48)	n/d

* - wcześniejsze wykluczenie z badania z powodów: progresja choroby, decyzji badacza.

** - wcześniejsze wykluczenie z badania z powodów: utrata chorego w czasie okresu obserwacji, decyzji badacza, konieczność wykonania operacji, żądanie chorego.

W grupie leczonej **temsirolimusem istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie **z powodu progresji choroby**. W grupie otrzymującej **interferon alfa-2a istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie **z powodu zdarzeń niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia choroby**.

3.3.3.5. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) Torisel

Do działań niepożądanych, bez wyszczególnienia ich stopnia, związanych z terapią temsirolimusem (zarówno w terapii raka nerkowokomórkowego – RCC – jak i chłoniaka z komórek płaszczą – MCL) występujących **bardzo często (≥ 1/10)** zaliczają się: zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenia dróg moczowych (w tym dyzuria, krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwiększona częstość oddawania moczu), zapalenie gardła, nieżyt nosa, małopłytkowość, niedokrwistość, hipoglikemia, anoreksja, hiperglikemia/cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipemia, bezsenność, zaburzenia smaku, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, ból brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa), świąd, trądzik, zaburzenia paznokci, suchość skóry, ból pleców, ból stawów, obrzęk (w tym również obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy), osłabienie, ból, gorączka, zapalenie śluzówki, ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Po podaniu temsirolimusu może dojść do wystąpienia **reakcji nadwrażliwości i (lub) reakcji w trakcie wlewu** (w tym reakcji zagrażających życiu i rzadkich reakcji prowadzących do zgonu), obejmujących i nie ograniczających się do uderzeń gorąca, bólu w klatce piersiowej, duszności, niedociśnienia tętniczego, bezdechu, utraty przytomności, reakcji nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych. Reakcje te mogą wystąpić bardzo wcześnie w trakcie pierwszego wlewu, ale mogą wystąpić także w trakcie kolejnych wlewów. Powinno się obserwować chorych od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew produktu leczniczego Torisel należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsirolimusu chorym, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści.

W charakterystyce produktu leczniczego **interferonu alfa-2a**, działania niepożądane występujące po leczeniu tą substancją nie zostały podzielone ze względu na wskazanie. Tym samym **nie można określić działań niepożądanych** występujących u chorych z rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie dokumentu PSUR

Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa temsirolimusu, uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie z okresu 30-05-2007 do 09-01-2012 znajdują się w analizie wnioskodawcy.

Komunikaty bezpieczeństwa

W wyniku przeszukania stron internetowych organizacji FDA i WHO odnaleziono komunikaty bezpieczeństwa związane z produktem leczniczym Torisel (temsirolimus).

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Na stronie **FDA** opublikowano informacje na temat występowania nadwrażliwości w miejscu podania leku Torisel. W związku z tym, zalecana jest szczególna ostrożność, a także zapewnienie odpowiedniego leczenia wspomagającego wśród wszystkich chorych przyjmujących lek. Organizacja ta zaleca rozważenie przerwania terapii wśród chorych z ciężkimi działaniami niepożądanymi lub działaniami zagrażającymi życiu chorego. Organizacja FDA opublikowała także informacje o przypadkach śródmiąższowej choroby płuc, a także przypadki zgonów wywołanych tym zdarzeniem. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Torisel organizacja ta zaleca więc przeprowadzenie odpowiednich badań radiograficznych i tomograficznych w celu wcześniejszego wykrycia nieprawidłowości. Badania te powinny być powtarzane rutynowo w trakcie trwania terapii, nawet w przypadku, gdy nie obserwowane są objawy świadczące o chorobie płuc. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów ze strony układu oddechowego, według FDA, należy rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów i poprawy wyników badań radiograficznych wskazujących na zapalenie płuc. Można również rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów i/lub antybiotyków. Osoby starsze są bardziej podatne na występowanie niektórych działań niepożądanych, tj. biegunki, obrzęku i zapalenia płuc.

(<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262796.htm>)

Na stronie **WHO** opublikowane zostały informacje dotyczące stosowania leku Torisel odnoszące się do występowania nadwrażliwości/reakcji w czasie wlewu związanych ze stosowaniem temsirolimusu (w tym zagrażających życiu i rzadko ze skutkiem śmiertelnym). Reakcje obejmują m. in. ból w klatce piersiowej, duszność, niedociśnienie tętnicze, bezdech, utratę przytomności czy wstrząs anafilaktyczny. Większość z nich wystąpiła w trakcie pierwszego wlewu, często w ciągu pierwszych kilku minut od rozpoczęcia infuzji, chociaż były one odnotowywane również podczas kolejnych wlewów. W związku z tym faktem zarekomendowano dokładne zapoznanie się z ChPL (instrukcjami dotyczącymi premedykacji, rozcieńczania i podawania leku). Pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhidraminę (25-50 mg) około 30 minut przed rozpoczęciem każdego wlewu.

Dodatkowo pacjenci powinni być ściśle monitorowani, odpowiednie leczenie podtrzymujące powinno być łatwo dostępne, wlew należy przerwać u wszystkich pacjentów z ciężką reakcją na wlew i zastosować odpowiednie leczenie. Ocena ryzyka i korzyści powinna być wykonana przed kontynuacją terapii u chorych z ciężkimi lub zagrażającymi życiu reakcjami.

(<http://www.who.int/medicines/publications/druginformation/issues/23-1new26to44.pdf>)

Dodatkowo pracownicy Agencji odnaleźli komunikat na stronie **Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych (URPL)** opublikowany w związku z poważnymi problemami z przestrzeganiem Dobrej Praktyki Wytwarzania w miejscu wytwarzania (Ben Venue Laboratories) rozcieńczalnika stosowanego z produktem Torisel. Komunikat zawiera następującą informację (informacja z dnia 9 grudnia 2011 r.):

„(...) Komitet Naukowy Europejskiej Agencji Leków (CHMP) przyjął konkluzję, że potencjalne ryzyko zanieczyszczenia związane z niezgodnościami w zarządzaniu jakością wytwarzania oznacza, że tylko produkty, które są absolutnie niezbędne dla pacjentów i dla których nie ma alternatywnych miejsc wytwarzania lub odpowiedników, mogą być nadal stosowane. Natomiast serie produktów leczniczych nie uznane za niezbędne dla zdrowia publicznego (posiadające alternatywne miejsce wytwarzania lub odpowiedniki) powinny zostać wycofane z obrotu oraz nie powinny być wprowadzane do obrotu nowe serie tych produktów pochodzące z ww. miejsca wytwarzania.

W związku z powyższym rekomendowane są następujące czynności dla poniższych centralnie zarejestrowanych produktów leczniczych:

(...) **Torisel**, *Temsirolimus*, 25 mg/ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, podmiot odpowiedzialny: Wyeth Europa Ltd. – produkt został uznany za niezbędny i powinien być dostępny dla pacjentów, jednakże personel medyczny powinien ocenić wizualnie rozpuszczalnik przed podaniem i zwrócić szczególną uwagę na ewentualne jego zanieczyszczenia; (...)

Dnia 22 lutego 2012 r. **European Medicines Agency (EMA)** wydała komunikat mówiący, że w związku z pomyślnie zakończoną kontrolą odnośnie 10 z 12 produktów wytwarzanych w Ben Venue Laboratories, w tym produktu leczniczego Torisel, **nie są już wymagane szczególne środki ostrożności a preparat powinien być przepisywany na normalnych zasadach** (informacji tej brak na stronie URPL).

(https://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/2897/original/Komunikat_EMA_9.12.2011_-_Ben_Venue_Laboratories.pdf?1324467761)

(http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2012/02/WC500122885.pdf)

3.3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego wyszukano 1 niezaślepienie badanie randomizowane (*Hudes 2007*) porównujące temsyrolimus z interferonem alfa-2a w grupie chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (obecność 3 z 6 założonych czynników ryzyka) oraz 5 dodatkowych publikacji dotyczących tego badania (*Bellmunt 2008, De Souza 2007, Lee 2012, Yang 2010, Zbrozek 2010*).

Na podstawie badania *Hudes 2007* temsyrolimus wydłuża przeżycie całkowite (OS) o **3,6 miesiąca (MD=3,6; 95% CI: 1,15-6,05)** oraz zmniejsza ryzyko zgonu o **27% (HR=0,73; 95% CI 0,58-0,92)** w porównaniu z interferonem alfa-2a. Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną temsyrolimus wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) o **1,9 miesiąca (MD=1,9; 95% CI 1,09-2,71)**, a w ocenie niezależnego komitetu badawczego o **2,4 miesiąca (MD=2,4; 95% CI 0,66-4,14)**. W badaniu analizowano też czas do niepowodzenia leczenia, który był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną o **1,9 miesiąca (MD=1,9; 95% CI 1,68-2,12)**, a także korzyść kliniczną, która została stwierdzona u większej liczby badanych w grupie temsyrolimusu niż interferonu (**OR=2,56; 95% CI 1,51-4,36**). Różnica między grupami **nie była istotna statystycznie** w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie (OR=2,03, 95% CI 0,82-5,02).

Ponadto, wartości hazardu względnego dla OS i PFS podano w abstrakcie *De Souza 2007*, zgodnie z którym temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o **22% (HR=0,78; 95% CI 0,63-0,97)** oraz progresji choroby o **26% (HR=0,74; 95% CI 0,60-0,90)**.

Na podstawie najnowszej publikacji *Lee 2012*, zawierającej wyniki analizy *post hoc*, można stwierdzić, że w okresie obserwacji wynoszącym 17,9 miesiąca (mediana) szansa wystąpienia jednego zgonu w grupie badanej była 1,11 razy większa niż w grupie kontrolnej (OR=1,11; 95% CI 0,73-1,69). Różnica jest nieistotna statystycznie. Z kolei szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie przyjmującej interferon (OR=0,76; 95% CI 0,39-1,48). Różnica również nie jest istotna statystycznie. Natomiast wyniki hazardu względnego dla OS i PFS wskazują, że interwencja badana zmniejsza ryzyko zgonu o **24% (HR=0,76, 95% CI 0,60-0,95)** oraz progresji choroby o **30% (HR=0,70; 95% CI 0,58-0,86)**.

Na podstawie publikacji *Lee 2012* dowiedziono, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa pozytywnie na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje wzrost średniego poziomu cholesterolu względem jego wartości początkowej. Pomimo tego faktu, leczenie temsyrolimusem, po uwzględnieniu zmian poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania, nie jest związane z wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR=1,14; 95% CI 0,85-1,53). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Stosowanie temsyrolimusu wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z interferonem. W publikacji *Yang 2010* przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w grupach badanej i kontrolnej, wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D był o **0,10** (p=0,0279), a w skali VAS o **6,6** (p=0,0095) wyższy w grupie temsyrolimusu w porównaniu z interferonem.

W publikacji *Zbrozek 2010* obliczono QALY, które w grupie temsyrolimusu wyniosło **7 miesięcy**, a w grupie interferonu **5,6 miesiąca** (p=0,0015).

W ramach analizy bezpieczeństwa na podstawie badania *Hudes 2007* ustalono, że zdarzeniami niepożądanymi o III i IV stopniu nasilenia występującymi **istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem** były **wysypka, hiperglikemia i obrzęk obwodowy**. W grupie leczonej **interferonem alfa 2-a istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia** oraz **leukopenia**. W grupie leczonej **temsyrolimusem istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie **z powodu progresji choroby**. W grupie otrzymującej **interferon alfa-2a istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie **z powodu zdarzeń niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia choroby**.

W publikacji *Bellmunt 2008* rozważano zdarzenia niepożądane związane (w opinii badacza) ze stosowanym leczeniem. **Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem** występowały: **anemia, hiperglikemia, podwyższony poziom kreatyniny oraz wysypka**. W grupie leczonej **interferonem alfa 2-a istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia, neutropenia** oraz **leukopenia**.

Według ChPL do działań niepożądanych, bez wyszczególnienia ich stopnia, związanych z terapią temsyrolimusem (zarówno w terapii raka nerkowokomórkowego – RCC – jak i chłoniaka z komórek płaszczą – MCL) występujących **bardzo często (≥ 1/10)** zaliczają się: zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenia dróg moczowych (w tym dyzuria, krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwiększona częstość oddawania moczu), zapalenie gardła, nieżyt nosa, małopłytkowość, niedokrwistość, hipoglikemia, anoreksja,

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

hiperglikemia/cukrzyca, hipercholesterolemia, hiperlipemia, bezsenność, zaburzenia smaku, duszność, krwawienie z nosa, kaszel, ból brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa), świąd, trądzik, zaburzenia paznokci, suchość skóry, ból pleców, ból stawów, obrzęk (w tym również obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy), osłabienie, ból, gorączka, zapalenie śluzówki, ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Zwraca się szczególną uwagę na nadwrażliwość/reakcje w czasie wlewu (zarówno w ChPL jak i w komunikatach FDA i WHO). W związku z tym powinno się obserwować chorych od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew produktu leczniczego Torisel należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne, u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsyrolimusu chorym, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści. Pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę (25-50 mg) około 30 minut przed rozpoczęciem każdego wlewu.

Dodatkowo FDA zwraca uwagę na przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zgony wywołane tym zdarzeniem. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Torisel organizacja ta zaleca przeprowadzenie odpowiednich badań radiograficznych i tomograficznych w celu wcześniejszego wykrycia nieprawidłowości. Badania te powinny być powtarzane rutynowo w trakcie trwania terapii, nawet w przypadku, gdy nie obserwowane są objawy świadczące o chorobie płuc. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów ze strony układu oddechowego, według FDA, należy rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów i poprawy wyników badań radiograficznych wskazujących na zapalenie płuc. Można również rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów i/lub antybiotyków.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski**
Thompson Coon 2010 <u>Źródła finansowania:</u> NICE	Wielka Brytania	Temsyrolimus vs interferon alfa-2a; pierwsza linia leczenia, niekorzystne rokowanie	Przegląd systematyczny analiz efektywności kosztowej; Model Markowa (typu PenTAG*)	Koszty inkrementalne: 95 166 PLN LYG: 0,45 QALY: 0,24 ICER: 211 807 PLN/LYG ICUR: 403 289 PLN/QALY
Hoyle 2010 <u>Źródła finansowania:</u> NICE	Wielka Brytania	Temsyrolimus vs interferon alfa-2a; pierwsza linia leczenia, niekorzystne rokowanie	Analiza kosztów-efektywności; model oparty na „polu pod krzywą”	Koszty inkrementalne: 110 248 PLN LYG: 0,45 QALY: 0,24 ICER: 245 374 PLN/LYG ICUR: 467 198 PLN/QALY
Appraisal submission 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Wyeth (wytwórca)	Wielka Brytania	Temsyrolimus vs interferon alfa-2a; pierwsza linia leczenia, niekorzystne rokowanie	Model Markowa; opracowanie przygotowane w ramach submisji do NICE	Koszty inkrementalne: 36 993 PLN LYG: 0,21 QALY: 0,13 ICER: 175 644 PLN/LYG ICUR: 275 554 PLN/QALY

* - ang. *Peninsula Technology Assessment Group*

** - koszty obliczone na podstawie średniego kursu Narodowego Banku Polskiego dla funta szterlinga z dnia 07.05.2013 (4,94 PLN)

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus) w ramach programu lekowego: „Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Model	Z powodu braku konieczności ekstrapolowania wyników poza okres obserwacji badań klinicznych uwzględnionych w analizie klinicznej oraz braku potrzeby przełożenia efektywności eksperymentalnej na wyniki końcowe użyteczności autorzy AE wnioskodawcy nie modelowali efektów zdrowotnych. W modelu zaimplementowanym w arkuszu kalkulacyjnym dążono do porównania temsyrolimusu do interferonu alfa-2a, rozpatrywano „przeciętnego” pacjenta, dla którego wartości wszystkich parametrów przyjęto na poziomie średniej wartości dla całej populacji, opierając się głównie na wynikach badania <i>Hudes 2007</i> oraz <i>Zbrozek 2010</i> .
Analiza wrażliwości	Autorzy AE wnioskodawcy wykonali jednokierunkowe analizy wrażliwości w celu zbadania wpływu parametrów o największej niepewności oszacowania na ostateczny wynik analizy. Badano wpływ zmiany inkrementalnych wyników zdrowotnych, długości leczenia, dawkowania interferonu, kosztów opieki paliatywnej i leków przeciwbólowych oraz podawania temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej. Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili wielokierunkową analizę probabilistyczną, uwzględniając zmienność inkrementalnej wartości wyników zdrowotnych, okresu leczenia temsyrolimusem oraz dawkowania interferonu. Szczegóły odnośnie analizy wrażliwości przedstawiono w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”.

Tabela 22. Długość trwania poszczególnych stanów zdrowia przyjęta przez autorów AE wnioskodawcy, na podstawie publikacji *Zbrozek 2010*

Interwencja	Średnia trwania okresu [miesiące]			
	TOX	TWiST	REL	OS=TOX+REL+TWiST
Temsyrolimus	■	■	■	■
Interferon	■	■	■	■

TOX - brak progresji, występowanie działań niepożądanych w 3/4 stopniu; REL - progresja choroby; TWiST - brak progresji i brak działań niepożądanych.

Tabela 23. Wartości kosztów przyjęte przez autorów AE wnioskodawcy

Składowa kosztowa	Wartość	Źródło
Temsyrolimus (30 mg – 1 fiołka)	■ ■ ■ ■	■
Interferon alfa-2a (1 mln j. m.)	■ ■	■ ■
Podanie temsyrolimusu (hospitalizacja w trybie 1-dniowym)	■	■ ■ ■
Podanie interferonu (porada ambulatoryjna)	■	■ ■ ■
Monitorowanie terapii temsyrolimusem	■	■ ■ ■

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Składowa kosztowa	Wartość	Źródło
Monitorowanie terapii interferonem	██████	████████████████████ ██ ██ ██
Inkrementalny koszt opieki paliatywnej	██████	██
Inkrementalny koszt leczenia działań niepożądanych	██████ ██████ ██████ ██████	██

Ograniczenia według wnioskodawcy

- oszacowanie wartości QALY. Zgodnie z AE wnioskodawcy: „Ocena jakości uzyskanego w analizie wyniku jest utrudniona ze względu na brak danych dotyczących zakresów zmienności użytych w obliczeniach parametrów Q-TWiST, pochodzących z publikacji *Zbrozek 2010*, będących miarą efektu zdrowotnego. W publikacji dostępne są jedynie wyniki analizy wrażliwości dla inkrementalnego Q-TWiST, w której zmienianymi parametrami były indeksy użyteczności związane z poszczególnymi stanami zdrowia”;
- brak miary rozrzutu dla wartości średniej przeżycia całkowitego OS w publikacji *Zbrozek 2010*

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono	TAK	Horyzont analizy wynosi 10,8 miesiąca - jest to średni czas przeżycia pacjentów stosujących

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?		najskuteczniejszą terapię. Model zaimplementowany przez autorów AE wnioskodawcy pozwala na oszacowanie średnich kosztów różniących analizowane schematy leczenia w tak przyjętym horyzoncie czasowym.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Nie stwierdzono błędów wpływających istotnie na wynik ostateczny analizy.

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AWA)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model obliczeniowy AE wnioskodawcy sporządzono w MS Excel. Do modelu wprowadzono dane dotyczące schematu leczenia oraz jednostkowych kosztów leczenia (koszty leków i ich podania, monitorowania, leczenia działań niepożądanych i opieki paliatywnej). Ponadto w modelu uwzględniono ceny oraz dawki leków i częstości występowania pozostałych zdarzeń generujących koszty (leczenie działań niepożądanych oraz opieka paliatywna). Analitycy AOTM testowali model wprowadzając wartości zerowe, sprawdzając poprawność użytych formuł oraz powtarzalność wyników. **Nie odnaleziono żadnych błędów w strukturze modelu.** Wartości wprowadzone do modelu pokrywały się z danymi prezentowanymi w AE wnioskodawcy (dane w AE wnioskodawcy były aktualne na czas składania AW i odpowiadały danym z deklarowanych źródeł). Autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili analizę wrażliwości w celu sprawdzenia stabilności wnioskowania w zależności od niepewnych parametrów (sprawdzone parametry przedstawiono w części „Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy”).

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a na podstawie publikacji *Hudes 2007* i *Zbrozek 2010*

Efekty zdrowotne	Temsyrolimus	Interferon alfa-2a
Średnia liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	■	■
Średnia liczba lat życia (LY)	■	■

Tabela 26. Zestawienie kosztów dla porównania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a w horyzoncie czasowym analizy

Kategoria kosztów	Temsyrolimus [PLN]	Interferon alfa-2a [PLN]
Perspektywa płatnika publicznego		
Koszt leku	■	■

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Kategoria kosztów	Temsirolimus [PLN]	Interferon alfa-2a [PLN]
Koszt podania leku	■	■
Koszt monitorowania	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych	■	■
Koszt opieki paliatywnej	■	■
Koszty łączne	■ ■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)		
Koszt leku	■ ■	■
Koszt podania leku	■	■
Koszt monitorowania	■	■
Koszt leczenia działań niepożądanych	■	■
Koszt opieki paliatywnej	■	■
Koszty łączne	■ ■	■

Tabela 27. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Parametr	Temsirolimus vs interferon alfa-2a
Różnica wyników zdrowotnych	■ ■
Perspektywa płatnika publicznego	
Różnica kosztów [PLN]	■ ■
ICUR [PLN/QALYG]	■ ■
ICER [PLN/LYG]	■ ■
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)	
Różnica kosztów [PLN]	■ ■
ICUR [PLN/QALYG]	■ ■
ICER [PLN/LYG]	■ ■

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości **ICUR** oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 105 801 PLN, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Torisel wynosi ■ z perspektywy płatnika publicznego oraz ■ z perspektywy poszerzonej.

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

W poniższych tabelach przedstawiono testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości parametry wraz z ich wartościami przyjętymi w analizie podstawowej oraz wyniki tej analizy.

Tabela 28. Parametry badane w jednokierunkowej analizie wrażliwości

Parametr	Wartość z analizy podstawowej	Nowa wartość
Inkrementalny Q-TWiST	■	■
	■	■
Długość leczenia temsyrolimusem	■	■
	■	■
Długość leczenia interferonem alfa	■	■
	■	■
Długość leczenia wysypki	■	■
	■	■
Długość leczenia leukopenii	■	■
	■	■
Średni koszt leków przeciwbólowych	■	■
	■	■
Koszt miesięcznej opieki paliatywnej	■	■
	■	■
Dawka interferonu alfa-2a	■	■
	■	■
Podanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej	■	■

Tabela 29. Wyniki jednokierunkowej analizie wrażliwości w wariancie ■■■■■

Parametr	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■	■■■■■
Perspektywa płatnika publicznego					
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■
Inkrementalne QALY	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Długość leczenia temsyrolimusem [tygodnie]	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Dawka interferonu alfa-2a [mln j. m.]	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Podanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej [PLN]	■	■	■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)					
Analiza podstawowa	■	■	■	■	■
Inkrementalne QALY	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Długość leczenia temsyrolimusem [tygodnie]	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Dawka interferonu alfa-2a [mln j. m.]	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■
Podanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej [PLN]	■	■	■	■	■

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Tabela 30. Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości w wariancie ██████████

Parametr	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa płatnika publicznego					
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalne QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość leczenia temsyrolimusem [tygodnie]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawka interferonu alfa-2a [mln j. m.]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)					
Analiza podstawowa	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Inkrementalne QALY	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Długość leczenia temsyrolimusem [tygodnie]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Dawka interferonu alfa-2a [mln j. m.]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████
Podanie temsyrolimusu w ramach porady ambulatoryjnej [PLN]	██████████	██████████	██████████	██████████	██████████

Największy wpływ na wyniki analizy ma modyfikowanie parametrów związanych z ██████████. Modyfikowanie pozostałych rozpatrywanych w jednokierunkowej analizie wrażliwości parametrów ██████████.

Dodatkowo autorzy AE wnioskodawcy przeprowadzili wielokierunkową analizę probabilistyczną. Uwzględniono w niej wpływ na ostateczne wyniki zmiany wartości inkrementalnego QALY, okresu leczenia temsyrolimusem oraz średnią dawkę interferonu alfa-2a. Wszystkie parametry modelowano przy użyciu rozkładu normalnego. Poniższa tabela prezentuje otrzymane wyniki.

Tabela 31. Wyniki wielokierunkowej analizy wrażliwości

Współczynnik	Wartość z analizy podstawowej	95% CI	
		Dolna granica	Górna granica
Perspektywa płatnika publicznego			
ICUR [PLN]	██████████	██████████	██████████
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
ICUR [PLN]	██████████	██████████	██████████

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy była ocena opłacalności stosowania produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) w ramach Programu lekowego: „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.

Autorzy AE wnioskodawcy wykonali analizę kosztów-użyteczności, analizę kosztów-efektywności oraz szacowanie ceny progowej zbytu netto. Jako komparator wybrany został interferon alfa-2a. Analiza wykonana została z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w horyzoncie czasowym wynoszącym 10,8 miesiąca (średnia długość życia pacjentów leczonych najskuteczniejszą terapią), określonym jako horyzont dożywności. Uwzględniono koszty medyczne bezpośrednie, w tym: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania, koszt leczenia działań niepożądanych, koszt opieki paliatywnej, nie uwzględniono natomiast kosztów pośrednich (jako kosztów nieróżnicujących porównywanych interwencji). Przeprowadzone jednokierunkowe analizy wrażliwości wykazały, że największy wpływ na wyniki analizy ma modyfikowanie parametrów [REDACTED]

Dodatkowo przeprowadzono wielokierunkową analizę wrażliwości w celu określenia niepewności wyników. Na tej podstawie wyznaczono dolną i górną granicę 95%-procentowego przedziału ufności [REDACTED] dla ocenianych interwencji [REDACTED]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce podjęcia decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) w opakowaniu zawierającym 1 fiolkę 30 mg koncentratu oraz rozcieńczalnik do sporządzania koncentratu do roztworu do infuzji, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych wcześniej nieleczonych farmakologicznie, o niekorzystnym rokowaniu. W analizie rozważono refundację produktu Torisel w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.

Tabela 32. Najważniejsze założenia przyjęte przez autorów BIA wnioskodawcy

Populacja	Pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC) wcześniej nieleczeni farmakologicznie, o niekorzystnym rokowaniu. Szczegóły dotyczące szacowania wielkości populacji docelowej przedstawia Tabela 33.
Perspektywa	Perspektywa płatnika publicznego oraz poszerzona (NFZ + pacjent). Ze względu na minimalny udział świadczeniobiorcy w kosztach terapii wyniki podane w perspektywie poszerzonej są bardzo bliskie tym, które wystąpią w perspektywie płatnika publicznego.
Horyzont czasowy	2 letni (lipiec 2013 – czerwiec 2015)
Scenariusze analizy	Scenariusz istniejący - temsylolimus nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, wszyscy chorzy z populacji docelowej są leczeni interferonem. Scenariusz nowy – wydanie pozytywnej decyzji o refundacji temsylolimusu w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”. W scenariuszu tym chorzy z populacji docelowej są leczeni z zastosowaniem temsylolimusu lub interferonu. Komentarz analityka AOTM: Przyjęcie założenia, że 100% pacjentów ze wskazaniem określonym we wniosku refundacyjnym stosuje interferon nie wydaje się zbyt prawdopodobne, zapewne część z nich leczona jest przy pomocy BSC (najlepsze dostępne leczenie objawowe). Brak jednak precyzyjnych danych na ten temat. Ze względu na fakt, że terapia interferonem jest bardziej kosztowna koszty inkrementalne mogą być niedoszacowane.
Terapie zastępowane	Terapią zastępowaną jest interferon alfa-2a. W pierwszym roku analizowanego horyzontu czasowego przyjęto, że temsylolimus przejmie [] udziału interferonu, natomiast w drugim roku [] udziału interferonu w rynku.
Uwzględnione kategorie kosztów	Autorzy BIA wnioskodawcy uwzględnili koszty odpowiadające zasobom zużywanym podczas stosowania poszczególnych terapii w praktyce klinicznej. Na koszty całkowite związane z leczeniem zaawansowanego RCC składają się: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki paliatywnej. Poszczególne kategorie kosztów oszacowano w oparciu o Analizę ekonomiczną. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym są tożsame dla porównywanych interwencji, więc nie brano ich pod uwagę.
Kategoria odpłatności oraz założenia odnośnie grupy limitowej	Lek stosowany w ramach programu lekowego - wydawany pacjentom bezpłatnie. Temsylolimus ma utworzyć nową grupę limitową, w której sam będzie wyznaczał podstawę limitu. Utworzenie nowej grupy limitowej uzasadnia się odrębnym wskazaniem – RCC o niekorzystnym rokowaniu.
[]	[]

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Analiza wrażliwości	Autorzy BIA wnioskodawcy nie przeprowadzili analizy wrażliwości, wyznaczyli natomiast wariant minimalny oraz maksymalny analizy. Wariant minimalny oraz maksymalny uzyskano poprzez przyjęcie w obliczeniach odpowiednio dolnej i górnej granicy przedziału ufności (95%) dla prognozowanej wielkości populacji docelowej.
----------------------------	--

Tabela 33. Dane wykorzystane do szacowania wielkości populacji docelowej

Populacja	Wartość	Źródło
Pacjenci z rozpoznaniem rakiem nerkowokomórkowym (RCC) w Polsce w latach 1999-2009	W roku 1999 – 3520 os., w roku 2009 – 4599 os.	Centrum Onkologii http://85.128.14.124/krn/
Odsetek chorych z pierwotnie zaawansowanym RCC	30%	Wysocki 2009, Krzakowski 2007, Szczylik 2010
Odsetek chorych z RCC poddanych nefrektomii	70%	Krzakowski 2007
Odsetek chorych z zaawansowanym RCC po nefrektomii	21%	Krzakowski 2007
Odsetek chorych z zaawansowanym RCC o niekorzystnym rokowaniu	20%	Krzakowski 2011

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	TAK	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Temsirolimus zastępować będzie interferon alfa-2a, który klinicznie jest rekomendowany w leczeniu RCC w grupie o pośrednim i korzystnym rokowaniu (a nie w grupie o niekorzystnym rokowaniu). Brak precyzyjnych danych na temat rozpowszechnienia stosowania dostępnych opcji terapeutycznych w chwili obecnej, wydaje się jednak mało prawdopodobne założenie, że obecnie 100% pacjentów z populacji docelowej leczonych jest z wykorzystaniem interferonu. Przyjęcie takiego założenia może doprowadzić do niedoszacowania wydatków inkrementalnych związanych z refundacją temsirolimusu.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Pomimo skierowania zapytania, pismem z dnia 10 kwietnia 2013 r., znak: AOTM-OT-4351-1(13)/[REDAKCYJNA]/2013, na dzień składania niniejszej analizy nie uzyskano danych z NFZ
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Lek stosowany w ramach programu lekowego – wydawany pacjentom bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Lek ma być przeznaczony do stosowania we wskazanym: zaawansowany rak nerkowokomórkowy u chorych wcześniej nieleczonych farmakologicznie, o niekorzystnym rokowaniu.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Nie pominięto
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Nie stwierdzono
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Nie stwierdzono

Ograniczenia i przyjęte założenia według wnioskodawcy

Zgodnie z opisem autorów BIA wnioskodawcy:

„Zgodnie z szacunkami Podmiotu odpowiedzialnego w analizie - założono, że w pierwszym roku trwania programu [REDAKCYJNA] chorych potencjalnie kwalifikujących się do leczenia temsyrolimusem będzie nim rzeczywiście leczona, natomiast w drugim roku odsetek ten wyniesie [REDAKCYJNA].

W analizie uznano, że nefrektomia może być wykonywana u wszystkich chorych nowozdiagnozowanych, u których nie doszło do uogólnienia choroby, co stanowi 70% chorych z noworozpoznany rakiem nerkowokomórkowym. Z uwagi na uwzględnioną maksymalną wielkość populacji chorych kwalifikujących się do leczenia jest to założenie konserwatywne. Ponadto, u 21% chorych nowozdiagnozowanych, u których wykonano pierwotną nefrektomię, dochodzi do nawrotu choroby oraz jej uogólnienia. W analizie przyjęto, że w danym roku odsetek ten dotyczy chorych zdiagnozowanych w roku poprzednim.

Przyjęto również, że podanie interferonu może się odbywać w ramach wizyty ambulatoryjnej. W czasie 8-tygodni leczenia lek ten jest podawany 3 razy w tygodniu.

Kolejnym założeniem było uwzględnienie, iż wartość rocznego ryczałtu w *Programie lekowym leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu* będzie równa tej wartości w *Programie lekowym leczenia raka nerki*. Monitorowanie leczenia podczas terapii interferonem, z kolei, rozliczane jest w ramach świadczenia: okresowa ocena skuteczności chemioterapii. W analizie, uwzględniając średni czas leczenia interferonem wynoszący 8 tygodni, przyjęto, że świadczenie to wykonywane jest jeden raz.

W analizie wpływu na budżet szacowano koszt opieki paliatywnej. Na podstawie publikacji *Łuczak 2002* przyjęto, że chory korzysta z około 2 wizyt w poradni medycyny paliatywnej w miesiącu. Ponadto uwzględniono, że różnice pomiędzy porównywanymi technologiami w kosztach związanych z opieką paliatywną ujawniają się ze względu na różnicę w długości czasu przeżycia od zakończenia terapii podstawowej”.

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	■
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: ■ Rok 2: ■
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	0*
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)	Rok 1: 0 Rok 2: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: ■ Rok 2: ■

* - według autorów BIA „Z faktu, temsyrolimus nie jest obecnie refundowany, wynika, że wielkość populacji, u której wnioskowana technologia jest aktualnie stosowana, jest równa zero. Wiąże się to dodatkowo ze specyfiką wskazań rejestracyjnych leku. Możliwe marginalne przypadki stosowania leku nie mają wpływu na analizę i budżet płatnika publicznego.”

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Tabela 37. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy – wariant podstawowy

Kategoria kosztów	Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)		
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy

Kategoria kosztów		Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – warianty skrajne

WARIANT	Kategoria kosztów		Rok 1 [PLN]	Rok 2 [PLN]
	MINIMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych		
MINIMALNY				
MINIMALNY	Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			
MAKSYMALNY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych			
MAKSYMALNY				
MAKSYMALNY	Perspektywa poszerzona (NFZ + pacjent)			

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet płatnika publicznego jest określenie wpływu podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) stosowanego w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”. Populację docelową stanowią pacjenci z zaawansowanym RCC o niekorzystnym rokowaniu nieleczeni wcześniej farmakologicznie. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego oraz poszerzonej (NFZ + pacjent) w 2-letnim horyzoncie czasowym (07.2013 – 06.2014). Rozważono dwa scenariusze: istniejący – brak refundacji temsylolimusu oraz nowy – wydanie pozytywnej decyzji o jego refundacji. Jako terapię zastępowaną wybrano interferon, co jest zgodne z obecną praktyką, lecz przyjęcia założenia, że 100% pacjentów kwalifikujących się do leczenia temsylolimusem jest aktualnie leczonych interferonem wydaje się być mało prawdopodobne. Przyjęcie takiego założenia może skutkować niedoszacowaniem wydatków inkrementalnych związanych z decyzją o refundacji produktu leczniczego Torisel. Założono, że temsylolimus przejmie w pierwszym roku refundacji [] rynku interferonu, a w drugim []. Uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszt leku, koszt podania leku, koszt monitorowania leczenia, koszty leczenia działań niepożądanych, koszty opieki paliatywnej. Poszczególne kategorie kosztów oszacowano w oparciu o Analizę ekonomiczną. Temsylolimus ma być stosowany w ramach programu lekowego, więc będzie on wydawany pacjentom bezpłatnie. Przyjęto założenie, że Torisel utworzy nową

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

grupę limitową, w której będzie wyznaczał podstawę limitu. [REDACTED]

Koszty inkrementalne związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) zostały oszacowane w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym z **perspektywy płatnika publicznego** na [REDACTED] w **pierwszym roku** horyzontu czasowego analizy, natomiast w **drugim roku** na [REDACTED]. **Z perspektywy poszerzonej** (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne oszacowano na [REDACTED] w **pierwszym roku** horyzontu czasowego analizy, natomiast w **drugim roku** na [REDACTED].

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz pkt 2.5.3. powyżej.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Celem analizy racjonalizacyjnej jest wskazanie oszczędności pozwalających na pokrycie wydatków związanych z refundacją wnioskowanego preparatu – temsylolimus – w ramach programu lekowego: „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.

Poniższa tabela przedstawia rozwiązania zaproponowane przez autorów AR wnioskodawcy.

Tabela 40. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków (w horyzoncie 3 lat)
[REDACTED]	[REDACTED]
ŁĄCZNIE	[REDACTED]
Koszty inkrementalne obliczone w BIA (z perspektywy płatnika publicznego)	[REDACTED]

Autorzy AR wnioskodawcy proponują [REDACTED]

Oszacowane przez autorów AR wnioskodawcy [REDACTED]

Komentarz analityka AOTM:

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji refundacyjnych, dotyczących zastosowania temsyrolimusu w leczeniu pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów należących do grupy wysokiego ryzyka - o złym (niekorzystnym) rokowaniu w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje wydane w ciągu ostatnich 6 lat (2008-2013), opublikowane w języku polskim, angielskim lub francuskim. W rekomendacjach zwracano szczególną uwagę na linię leczenia oraz czynniki rokownicze u pacjentów mających być objętych leczeniem. Jako uzupełnienie w przypadku rekomendacji klinicznych podawano również tam, gdzie było to możliwe, informacje o możliwościach terapeutycznych w I linii leczenia u pacjentów należących do pozostałych grup, tj. grup pośredniego oraz niskiego ryzyka (o pośrednim i dobrym rokowaniu) w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 41. Rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerki w I linii leczenia u pacjentów ze złym rokowaniem.

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK), Polska Unia Onkologii (PUO), Polska, 2011</p>	<p>Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Rak nerki</p>	<p>Na podstawie badań III fazy</p>	<p>PTOK rekomenduje temsyrolimus jako jedyny lek o udowodnionej skuteczności w grupie niekorzystnego rokowania według MSKCC w I linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. „Temsyrolimus jest jedynym zalecanym lekiem - w badaniu III fazy znamienne wydłużył czas przeżycia całkowitego (11 v. 7 mies.), w porównaniu z interferonem. Skuteczność temsyrolimusu nie była uzależniona od wcześniejszej nefrektomii. Analizy retrospektywne wskazują, że korzyści z zastosowania leku obserwuje się przede wszystkim u chorych z podwyższonym stężeniem LDH lub z innym niż cRCC typem histologicznym.” Z kolei u chorych o korzystnym i pośrednim rokowaniu według MSKCC w I linii leczenia zalecane są: sunitynib lub ewentualnie pazopanib. http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011_07_Nowotwory_ukladu_moczowo_plciowego.pdf</p>

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Żołnierek 2011, Polska	Leczenie farmakologiczne chorych na rozlanego raka nerki – algorytm a polskie realia	Na podstawie badań klinicznych	<p>Temsirolimus jest rekomendowany jako jedyna opcja zalecana w rutynowym postępowaniu pierwszoliniowym w kategorii niekorzystnego rokowania u pacjentów z rozlanym rakiem nerki.</p> <p>„Ponieważ mediana czasu przeżycia nieleczonych chorych z grupy niekorzystnej rokowniczo wynosi zaledwie ok. 4 miesiące, wskazania do leczenia systemowego należy w każdym przypadku rozważać indywidualnie. Pozwala on [temsirolimus – przyp. analiza AOTM] na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z interferonem i przy stosowaniu obu leków łącznie (odpowiednio – 11, 7 i 8 miesięcy). Dodatkowo, u znacznie większego odsetka chorych otrzymujących temsirolimus stwierdzono stabilizację choroby. Typowymi działaniami niepożądanymi leczenia były: jadłowstręt, wysypkowe zmiany skórne, toksyczność względem śluzówek przewodu pokarmowego oraz zaburzenia metaboliczne (dyslipidemie i hiperglikemia). Rzadszym, aczkolwiek istotnym, problemem specyficznym dla zastosowania inhibitorów mTOR jest nieswoiste zapalenie płuc, którego patogenezę nie została dokładnie określona. Pod uwagę należy brać także immunosupresyjne działania inhibitorów kompleksu mTOR. Niemniej jakość życia (<i>quality of life</i> – QoL) chorych otrzymujących temsirolimus jest znacząco lepsza w porównaniu z QoL osób leczonych IFN-α.” (...)</p> <p>Z kolei „(...) lekami z wyboru w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego RCC z grupy pośredniego rokowania jest sunitinib lub pazopanib.(...) Zastosowanie bewacyzumabu z interferonem (...) wydaje się bardziej uzasadnione u chorych z grupy korzystnego rokowania.”</p> <p>Autorzy zwrócili również uwagę na stosowanie leków rekomendowanych w aspekcie polityki refundacyjnej w Polsce: „Wobec znacznych kosztów leczenia niezwykle ważne jest z jednej strony prowadzenie badań nad precyzyjną identyfikacją charakterystyki chorych, którzy odnoszą korzyści z leczenia, z drugiej – prowadzenie intensywnych negocjacji cenowych z producentami oraz stworzenie sprawnych mechanizmów kontroli nad optymalnym wydatkowaniem środków publicznych. Jak pokazują wstępne obserwacje, dobrym sposobem sprawowania takiej kontroli jest refundacja kosztów leczenia w ramach programu terapeutycznego. Strategia tej kontroli powinna mieć przede wszystkim cele merytoryczne, a nie działać na zasadzie ograniczenia dostępu do leków. W Polsce od miesięcy przeważa podejście restrykcyjne ze wszystkimi tego konsekwencjami. Dotykają one niestety chorych. Pewną nadzieję na zmianę sytuacji daje projekt wielolekowego programu terapeutycznego, który po modyfikacji umożliwi stosowanie nowoczesnych leków w dwóch lub trzech liniach terapii przyczynowej.”</p> <p>www.termedia.pl/Czasopismo/-3/pdf-17675-20?filename=Leczenie%20farmakologiczne.pdf</p>
Medycyna Praktyczna (MP), Polska, 2008	Terapia celowana chorych na raka nerki w stadium rozsiewu	Na podstawie badań klinicznych	<p>Wymieniono leki stosowane w pierwszej linii terapii celowej w przebiegu rozlanego raka nerki w grupie pacjentów dużego ryzyka (rokowanie niekorzystne): temsirolimus jako lek pierwszego wyboru oraz sunitinib (stosowany w badaniach klinicznych) jako leczenie alternatywne. W grupie chorych małego i średniego ryzyka (rokowanie korzystne i pośrednie) wymieniono, jako leki pierwszego wyboru, sunitinib oraz bewacyzumab w skojarzeniu z INF-α, a jako opcję leczenia alternatywnego wymieniono: wysokie dawki interleukiny (HD IL-2), sorafenib (badania kliniczne) oraz obserwację pacjenta.</p> <p>http://www.mp.pl/artykuly/index.php?aid=43744&print=1& tc=54178B8B8F697F7A33A690993DF7332B</p>

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Wysocki 2010	Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - aktualizacja	Na podstawie badań III fazy	Temsirolimus jest rekomendowany jako jedyna opcja terapeutyczna w I linii leczenia w grupie niekorzystnego rokowania w przebiegu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Uzyskanie znamienego wydłużenia czasu przeżycia całkowitego uzasadnia stosowanie temsirolimusu w tej grupie chorych. Poziom uzasadnienia dla podawania sunitynibu i innych leków ukierunkowanych molekularnie oraz immunoterapii (interferon α lub/i interleukina 2) w populacji o niekorzystnym rokowaniu jest niewystarczający . U chorych na jasnokomórkowego RCC w stadium zaawansowanym w I linii leczenia w grupie pacjentów o korzystnym i pośrednim rokowaniu rekomendowane są: interferon- α (w grupie korzystnego rokowania z przerzutami ograniczonymi do płuc), sunitynib, pazopanib i bewacyzumab skojarzony z interferonem α . http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/view/9196/7823
American Society of Clinical Oncology (ASCO) i European CanCER Conference (ECCO), świat, 2008 <u>Źródła finansowania:</u> Pfizer	Leczenie celowane przerzutowego raka nerki	Na podstawie RCT	Temsirolimus jest wymieniany jako lek, który może być potencjalnie skuteczną metodą pierwszoliniowego leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym o złym rokowaniu , u których stwierdzono trzy lub więcej czynników prognostycznych krótkiego przeżycia. http://www.cancer-therapy.org/CT/v6/A/47 . Motzer, 425-438.pdf
International Society of Geriatric Oncology (SIOG), świat, 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Wyeth Europe	Leczenie raka nerkowokomórkowego z przerzutami u pacjentów w podeszłym wieku	Na podstawie analiz retrospektywnych kontrolowanych i niekontrolowanych badań klinicznych	Towarzystwo naukowe wymienia leki, które mogą być stosowane w populacji ludzi starszych (pow. 65 r. ż.) w leczeniu raka nerkowokomórkowego: temsirolimus , sorafenib, sunitinib i bewacyzumab, zalecając jednak uwzględnianie toksyczności danego leku przy doborze terapii dla konkretnego pacjenta. Towarzystwo nie odniosło się do linii leczenia ani do ilości czynników rokowniczych. http://download.journals.elsevierhealth.com/pdfs/journals/1040-8428/PIIS1040842808001790.pdf
European Association of Urology (EAU), Europa, 2013	Rak nerkowokomórkowy – terapia systemowa	Na podstawie RCT	EAU rekomenduje stosowanie temsirolimusu w I linii leczenia pacjentów ze złym rokowaniem z przerzutowym rakiem nerki (klasa zaleceń A: na podstawie badań klinicznych dobrej jakości, w tym co najmniej jedno badanie z randomizacją). Pozostałe leki rekomendowane (klasa zaleceń A) są w I linii leczenia pacjentów z dobrym lub pośrednim rokowaniem (sunitynib, bewacyzumab w skojarzeniu z IFN- α , pazopanib). http://www.uroweb.org/gls/pdf/10_Renal_Cell_Carcinoma_LRV2.pdf http://www.uroweb.org/gls/pockets/english/08%20Renal%20Cell%20Carcinoma_LR.pdf
European Society for Medical Oncology (ESMO), Europa, 2012 <u>Źródła finansowania:</u> Research grants from Bayer-Schering Pharma, Novartis	Diagnostyka, leczenie i obserwacja pacjentów z rakiem nerki	Na podstawie RCT	ESMO rekomenduje temsirolimus jako jedyną opcję terapeutyczną w I linii leczenia u pacjentów z rakiem nerki (typ jasnokomórkowy) o złym rokowaniu . Innym racjonalnym wyborem w tej grupie pacjentów wydaje się być sunitynib. Dla wielu chorych jedyną opcją terapii pozostaje BSC (<i>best supportive care</i>). Temsirolimus jest również rekomendowany, obok sunitynibu i sorafenibu, jako lek stosowany w I linii leczenia raka nerki innego typu niż jasnokomórkowego, brak jest informacji odnośnie rokowania pacjentów. http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii65.full.pdf+html
European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC), Europa, 2009 <u>Źródła finansowania:</u> Wyeth Europe Ltd.	Rak nerki z przerzutami	Na podstawie RCT wysokiej jakości.	Panel ekspertów stoi na stanowisku, że temsirolimus należy uznać za standardowe leczenie pierwszego rzutu raka nerkowokomórkowego z przerzutami (mRCC) u pacjentów ze złym rokowaniem (poziom zaleceń 1b: na podstawie badania RCT wysokiej jakości). W tej grupie pacjentów dopuszcza się również stosowanie sunitynibu jako alternatywy (poziom zaleceń 2b: na podstawie badania kohortowego). http://www.ejancer.com/article/S0959-8049%2808%2901030-7/abstract

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Prescrire, Francja, 2008	Temsyrolimus leczenie raka nerki z przerzutami	Na podstawie RCT	Prescrire nie wydało rekomendacji ze względu na to, że jedynym dowodem świadczącym o skuteczności temsyrolimusu jest jedno niezaślepienie badanie RCT (porównujące temsyrolimus z interferonem alfa), działania niepożądane są częste, czasami poważne. Potrzebne są dodatkowe badania porównujące ze sobą terapie celowane. http://www.prescrire.org/Fr/Login.aspx?ReturnUrl=/Fr/6C19888AE7B87F6C983FBFF5BEF94CA0/Download.aspx http://english.prescrire.org/en/Login.aspx?ReturnUrl=/en/85290973D51D6A86176EA29240688345/Download.aspx
Spanish Oncology Genitourinary Group (SOGUG), Hiszpania, 2010 <u>Źródła finansowania:</u> Novartis Farmaceutica	Wytyczne leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego	Na podstawie badań klinicznych III fazy	SOGUG rekomenduje temsirolimus jako lek stosowany w I linii leczenia pacjentów ze złym rokowaniem z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym (RCC). Podkreślono, że temsyrolimus jest dobrze tolerowany, a zatem może być kandydatem do schematów terapeutycznych w połączeniu z innymi lekami. Przyszłe badania kliniczne powinny być prowadzone w celu wyjaśnienia roli temsyrolimusu w leczeniu RCC u pacjentów z korzystnym rokowaniem lub w terapiach w połączeniu z innymi lekami. W pozostałych grupach ryzyka (dobre i pośrednie rokowanie) rekomendowane są w I linii leczenia sunitynib, bewacyzumab+IFNa lub pazopanib. Rekomendacja opiera się na dostępnych badaniach III fazy. Zwrócono uwagę na konieczność podziału pacjentów na grupy ryzyka (złe, pośrednie i dobre rokowanie w zależności od liczby czynników prognostycznych) oraz uwzględnienia profilu toksyczności każdego z zalecanych preparatów w celu najlepszego doboru leku. http://www.dgho-onkopedia.de/de/wissensdatenbank/wissensdatenbank/wissensdatenbank/nierenzellkarzinom/Spanish2010.pdf
National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2009	Bewacyzumab (pierwsza linia), sorafenib (pierwsza i druga linia), sunitinib (druga linia) i temsirolimus (pierwsza linia) w leczeniu raka nerkowokomórkowego o zaawansowanego lub z przerzutami	Na podstawie RCTs	NICE nie rekomenduje stosowania temsyrolimusu , obok bewacyzumabu i sorafenibu, jako pierwszej linii leczenia dla pacjentów z zaawansowanym i/lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym. Jednakże pacjenci, którzy są obecnie leczeni tymi lekami powinni mieć możliwość kontynuowania terapii aż do momentu, gdy lekarz w porozumieniu z pacjentem uznają za stosowne zakończenie leczenia. Brak jest informacji odnośnie rokowania pacjentów. http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12220/45232/45232.pdf Podmioty odpowiedzialne dla leków odwołały się od decyzji, ale wszystkie skargi zostały oddalone. http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/RenalCellCarcinomaAppealDecision.pdf
Alberta Health Services (AHS), Kanada, 2012	Rak nerkowokomórkowy	Na podstawie badań III fazy	AHS rekomenduje stosowanie temsyrolimusu w I linii leczenia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, zwłaszcza w grupie chorych o złym rokowaniu . Poza tym wskazane są sunitynib lub pazopanib. http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-qu003-renal-cell.pdf

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Cancer Care Ontario (CCO), Kanada, 2009	Zastosowanie inhibitorów angiogenezy u pacjentów z nieoperacyjnym miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym	Na podstawie RCTs	CCO rekomenduje stosowanie temsyrolimusu w I linii leczenia u pacjentów ze złym rokowaniem (definiowanym jako obecność więcej niż 2 czynników ryzyka) na podstawie 27% redukcji ryzyka zgonu. Jak dotąd standardem leczenia pacjentów z nieoperacyjnym rakiem nerki miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami była immunoterapia z lub bez cytoredukcyjnej nefrektomii. Obecnie istnieją dowody na istotne korzyści kliniczne ze stosowania czynników hamujących angiogenezę w tej populacji pacjentów. Pozostałe leki rekomendowane w I linii (sunitynib, bewacyzumab + IFN α) dotyczą grupy pacjentów z dobrym lub pośrednim rokowaniem. https://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43557
Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF), 2011	Oświadczenie konsensusu w sprawie postępowania w leczeniu raka nerki	Na podstawie badań klinicznych III fazy	CKCF zaleca w pierwszej kolejności kierowanie pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym do dobrze zaprojektowanych badań klinicznych . Jako I linię leczenia eksperci CKCF zalecają terapię celowaną. U pacjentów ze złym rokowaniem powinna to być terapia temsyrolimusem (na podstawie badań III fazy). W tej grupie pacjentów dopuszcza się również sunitynib . Pozostałe leki rekomendowane w grupie chorych o dobrym lub pośrednim rokowaniu to sunitynib, bewacyzumab+IFN α , pazopanib, a w szczególnych przypadkach również wysokie dawki interneukiny 2 oraz sorafenib. U pacjentów z powoli i bezobjawowo rozwijającym się nowotworem zaleca się również obserwację. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3289689/pdf/cuaj-1-16.pdf
National Comprehensive Cancer Network (NCCN), USA, 2013	Rak nerki	Na podstawie dowodów wysokiej oraz niższej jakości	NCCN rekomenduje temsyrolimus jako opcję terapeutyczną (kat. 1 rekomendacji: na podstawie dowodów wysokiej jakości) w I linii leczenia pacjentów ze złym rokowaniem (≥ 3 czynniki ryzyka) z nawrotowym lub medycznie nieoperacyjnym nowotworem nerki typu jasnokomórkowego w stadium IV. Poza tym NCCN rekomenduje temsyrolimus w I linii leczenia pacjentów z rakiem nerki innego typu niż jasnokomórkowego o złym rokowaniu (kategoria 1 rekomendacji) oraz pacjentów należących do pozostałych grup rokowania (kat. 2A rekomendacji: na podstawie dowodów niższej jakości, pełna zgoda (ang. <i>uniform consensus</i>), że interwencja jest właściwa). Poza tym temsyrolimus jest rekomendowany jako opcja terapeutyczna w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokiną (kat. 2A rekomendacji) lub inhibitorem kinazy tyrozynowej (kat. 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, zgoda (ang. <i>consensus</i>), że interwencja jest właściwa). http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Cel i przedmiot (zakres) rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
----------------------	---------------------------------------	---------------------------------

Autorzy rekomendacji	Cel i przedmiot (zakres) rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Haute Autorite de Sante (HAS), Francja, 2008	Torisel - wpisanie na listę leków zaakrobowanych do użytku szpitalnego	<p>Zalecenia: HAS rekomenduje umieszczenie temsylolimusu na liście leków dopuszczonych do użytku szpitalnego (oraz w innych placówkach sektora publicznego) we wskazaniu i w dawce określonej w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu: temsylolimus jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, którzy mają co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka. Ogranicza się przepisywanie tego leku do lekarzy specjalistów onkologii lub hematologii.</p> <p>Uzasadnienie: Temsylolimus ma być lekiem przeznaczonym do zapewnienia skutecznego leczenia mRCC w grupie pacjentów z niekorzystnym rokowaniem. Stosunek skuteczność/niekorzystne efekty jest wysoki. Leczenie mRCC generuje umiarkowane koszty dla zdrowia publicznego. Populacja odpowiadająca wskazaniu (pacjenci z co najmniej 3 do 6 czynników ryzyka prognostycznych) stanowi niewielkie obciążenie ze względu na małą liczbę tych pacjentów w stosunku do całkowitej liczby pacjentów z zaawansowanym RCC we Francji. W świetle dostępnych danych, można oczekiwać, że temsylolimus (TORISEL) będzie miał niewielki wpływ na zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności w porównaniu z interferonem alfa w leczeniu pierwszego rzutu mRCC w populacji pacjentów z niekorzystnym rokowaniem.</p> <p>http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct-5270_torisel_.pdf http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/torisel_ct_5270.pdf</p>
National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Wielka Brytania, 2009	Bewacyzumab, sorafenib, sunitinib i temsylolimus w leczeniu RCC	<p>Zalecenia: NICE nie rekomenduje finansowania temsylolimusu jako leczenia pierwszego rzutu u osób z zaawansowanym rakiem nerki o złym rokowaniu.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie modelu efektywności kosztowej złożonego przez producenta leku oraz modelu opracowanego przez Assessment Group, zdecydowano, że leczenie temsylolimusem nie będzie kosztowo efektywne.</p> <p>http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12220/45232/45232.pdf</p>
Committee to Evaluate Drugs (CED), Ontario, Kanada, 2011	Temsylolimus - refundacja	<p>Zalecenia: CED nie rekomenduje refundowania temsylolimusu we wskazaniu rak nerkowokomórkowy z przerzutami (mRCC) (w ramach Ontario Public Drug Program, OPDP). Na podstawie rekomendacji CED i porozumienia z producentem leku Executive Officer podjął decyzję o finansowaniu temsylolimusu (Torisel) w ramach New Drug Funding Program (NDFP) według określonych kryteriów.</p> <p>Uzasadnienie: CED uważa, że chociaż temsylolimus może zapewnić korzyści jeśli chodzi o przeżycie subpopulacji pacjentów z przerzutowym rakiem nerkowokomórkowym (mRCC), to jednak nie wykazano efektywności kosztowej takiego leczenia. Torisel jest finansowany w ramach NDFP, który jest programem finansującym nowe i drogie leki do użytku szpitalnego (nie refunduje się takich leków w prywatnych klinikach), podawane dożylnie, które zostały poddane ocenie i zatwierdzone do refundacji. NDFP powstał w celu zapewnienia pacjentom z Ontario równego dostępu do wysokiej jakości dożylnych leków onkologicznych.</p> <p>http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/ced/pdf/torisel.pdf https://www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/ndfp/</p>
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), Australia, 2008	Temsylolimus – finansowanie w ramach Section 100	<p>Zalecenia: PBAC nie rekomenduje finansowania temsylolimusu stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC) u pacjentów z niekorzystnym rokowaniem, spełniających określone kryteria (3 z 6 czynników prognostycznych) w ramach Section 100 (High Specialised Drug Program) http://www.pbs.gov.au/info/browse/section-100/s100-highly-specialised-drugs</p> <p>Uzasadnienie: PBAC odrzucił wniosek na podstawie niepewnych dowodów skuteczności klinicznej i zbyt wysokich i niepewnych inkrementalnych współczynników efektywności kosztowej.</p> <p>http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/333B025CB10123A2CA2574F100826210/\$File/Temsirolimus%20Final%20PSD%20W%20yeth%20Australia.pdf</p>

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 43. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące leku Torisel (temsylolimus) we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PTOK, PUO, 2011	X			Jedyna opcja terapeutyczna w grupie niekorzystnego rokowania
		Żołnerek 2011	X			
		Wysocki 2010	X			
		Borkowski 2008	X			
	Świat	SIOG 2009	X			Wymieniony jako lek, który można stosować również w populacji pow. 65 r. ż., brak odniesienia do linii leczenia i czynników prognostycznych
		ASCO, ESCO 2008	X			Wymieniony jako potencjalnie skuteczny lek
	Europa	EAU 2013	X			
		ESMO 2012	X			Jedyna opcja terapeutyczna w grupie niekorzystnego rokowania
		EORTC 2009	X			Uznany za standardowe leczenie I rzutu
	Francja	Prescrire 2008				Prescrire nie wydało rekomendacji - potrzebne są dodatkowe badania
	Hiszpania	SOGG 2010	X			
	Wielka Brytania	NICE 2009			X	Możliwość kontynuacji leczenia pacjentów obecnie leczonych , brak informacji odnośnie rokowania pacjentów.
	Kanada	AHS 2012	X			
		CKCF 2011	X			
CCO 2009		X				
USA	NCCN 2013	X			Rekomendowany również w II linii leczenia po niepowodzeniu terapii cytokinami lub inhibitorami kinazy tyrozynowej	

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje refundacyjne	Francja	HAS, 2008		X		Lek do użytku szpitalnego (publiczne placówki), mogą go przepisać lekarze specjaliści onkologii lub hematologii
	Wielka Brytania	NICE 2009			X	Brak efektywności kosztowej
	Kanada	CED, 2011		X		Rekomendacja CED negatywna – nie wykazano efektywności kosztowej, decyzja Executive Officer: lek finansowany w ramach NDFP – zapewnienie pacjentom równego dostępu do wysokiej jakości leków iv onkologicznych (wyłącznie w publicznych placówkach)
	Australia	PBAC, 2008			X	Zbyt wysokie i niepewne inkrementalne współczynniki efektywności kosztowej

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w I linii leczenia u pacjentów ze złym (niekorzystnym) rokowaniem (występowanie 3 z 6 czynników prognostycznych). Wszystkie rekomendacje polskie (w tym PTOK, PUO 2011) oraz europejska ESMO 2012 rekomendują stosowanie temsyrolimusu w tym wskazaniu, podkreślając, że temsyrolimus jest jedyną opcją terapeutyczną w grupie niekorzystnego rokowania. Pozostałe kraje, które wydały rekomendację pozytywną wskazują, że terapia temsyrolimusem jest uznana za standardowe leczenie pierwszego rzutu (EORTC 2009), a amerykańskie NCCN 2013 dopuszcza również stosowanie tego leku jako terapii drugiego rzutu. Tylko jedna rekomendacja (NICE 2009) jest negatywna, jednakże dopuszcza możliwość kontynuowania leczenia pacjentów obecnie leczonych. Z kolei francuskie Prescrire 2008 ze względu na to, że jedynym dowodem świadczącym o skuteczności temsyrolimusu jest jedno niezaślepienie badanie RCT (porównujące temsyrolimus z interferonem alfa), działania niepożądane są częste, czasami poważne, zwraca uwagę na potrzebę dodatkowych badań porównujących ze sobą terapie celowane.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 4 instytucji. Dwie pozytywne wskazują pewne ograniczenia co do finansowania temsyrolimusu. Francuska HAS 2008 zaleca refundację leku do użytku szpitalnego (placówki publiczne), a przepisać go mogą lekarze specjaliści onkologii lub hematologii. Z kolei kanadyjski CED 2011 negatywnie rekomendował finansowanie temsyrolimusu w ramach OPDP (Ontario Public Drug Program) z powodu braku efektywności kosztowej, natomiast podjęto decyzję o finansowaniu tego leku w ramach *New Drug Funding Program*, w ramach którego finansuje się nowe i drogie leki onkologiczne do użytku szpitalnego (wyłącznie placówki publiczne) w celu zapewnienia pacjentom równego dostępu do wysokiej jakości leków onkologicznych podawanych dożylnie. Negatywne rekomendacje refundacyjne dla leczenia temsyrolimusem w I linii leczenia osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu wydał brytyjski NICE (2009) oraz australijski PBAC (2008). NICE wydał decyzję na podstawie modelu efektywności kosztowej złożonego przez producenta leku oraz modelu opracowanego przez *Assessment Group* uznając, że leczenie temsyrolimusem nie będzie kosztowo efektywne, natomiast PBAC odrzucił wniosek na podstawie niepewnych dowodów skuteczności klinicznej i zbyt wysokich i niepewnych inkrementalnych współczynników efektywności kosztowej.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy


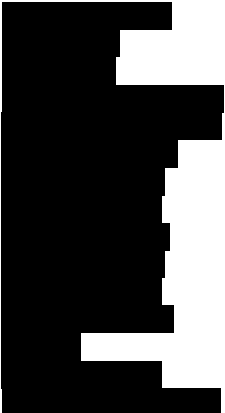


⁷ Na podstawie danych publikowanych przez Eurostat (<http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>), stan na marzec 2012 r.

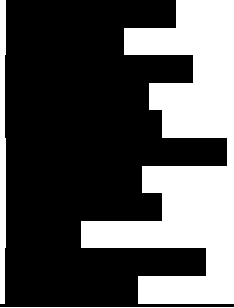
11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 45. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania temsyrolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	<p>„Temsyrolimus jest jedynym lekiem, który zgodnie z zaleceniami NCCN jest rekomendowany w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu wg MSKCC w raku nerkowopochodnym.”</p>	<p>„Brak argumentów na „nie””</p>	<p>„Chorzy z przerzutowym rakiem nerkowo pochodnym dzielą się na trzy kategorie pod względem prognostycznym – klasyfikacja MSKCC (z Memorial Sloan Kettering Cancer Center) wg Motzera: o korzystnym rokowaniu, pośrednim i niekorzystnym rokowaniu. Dla chorych o niekorzystnym rokowaniu wdrożenie terapii ukierunkowanej molekularnie opartej o temsyrolimus, stwarza szansę na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Jest to jedyny preparat zalecany przez NCCN w grupie chorych o niekorzystnej prognozie w raku nerkowo pochodnym w chorobie zaawansowanej.”</p>
	<p>„1. Oceniany lek wpłynął, w porównaniu z immunoterapią interferonem, na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (mediana 10,9 y. 7,3 mies.; HR=0,83, p=,008) (Hudes G i wsp. N Bug J Med 2007; 356: 2271). Wpływ ten był wyraźniejszy u osób poniżej 65 roku życia w porównaniu do osób starszych oraz u chorych mających stężenie LDH w surowicy przekraczające 1,5-raza górną granicę normy w porównaniu do pozostałych. 2. Oceniany lek wpłynął, w porównaniu z immunoterapią interferonem, na poprawę jakości życia (Yang S i wsp. Br J Cancer 2010; 102: 1456). 3. Oceniany lek jest jedyną technologią medyczną o udowodnionej skuteczności w grupie chorych na raka nerki o niekorzystnym rokowaniu, z typem histologicznym innym niż rak jasnokomórkowy oraz tych, u których nie wykonano nefrektomii. 4. Stosowanie ocenianego leku w ramach programu lekowego ze ścisłymi kryteriami włączenia i wykluczenia pozwala na uzyskanie skuteczności porównywalnej do wykazanej w badaniu rejestracyjnym.”</p>	<p>„1. Prawdopodobnie niektórzy chorzy mogą odnosić mniejszą korzyść z leczenia - eksploratywna analiza podgrup sugeruje, że istotny może być m.in. wiek i stężenie LDH w surowicy. 2. Leczenie wiąże się z występowaniem objawów niepożądanych — niewielkie różnice w ich częstości pomiędzy grupą chorych, którzy otrzymywali temsyrolimus oraz grupą chorych, którzy otrzymywali interferon wykazane w badaniu rejestracyjnym mogą zależeć od faktu, że interferon jest lekiem toksycznym, a jego skuteczność u chorych na raka nerki z obecnością niekorzystnych czynników prognostycznych jest nieustalona. Innymi słowy, chorzy w grupie kontrolnej otrzymywali nieskuteczną ale toksyczną immunoterapię. 3. Poprawa jakości życia wykazana w badaniu rejestracyjnym może wiązać się z pogorszeniem jakości życia chorych w ramieniu kontrolnym w związku ze stosowaniem u nich mało skutecznego lub nieskutecznego ale wiążącego się z występowaniem objawów niepożądanych wpływających na pogorszenie jakości życia interferonu. 4. Chorzy objęci programem lekowym z uwagi na obecność niekorzystnych czynników prognostycznych mają bardzo krótki czas przeżycia a oceniany lek wydłuża ten czas stosunkowo nieznacznie.”</p>	<p>„Z uwagi na to, że oceniana technologia medyczna jest jedyną o udowodnionej skuteczności w tej grupie chorych (<i>nota bene</i> temsyrolimus jest jedynym lekiem stosowanym u chorych na raka nerki dla którego w badaniu III fazy bezspornie udowodniono wpływ na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego) uważam, że finansowanie jej ze środków publicznych jest zasadne.”</p>

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
	„Dla chorych na raka nerkowokomórkowego należących do grupy niekorzystnego rokowania temsyrolimus jest jedynym lekiem o udowodnionym działaniu w pierwszej linii leczenia zaawansowanego procesu nowotworowego. W porównaniu do interferonu alfa pozwala na znamienne wydłużenie przeżycia całkowitego niezależnie od: typu histologicznego raka nerkowokomórkowego, czy przeprowadzonej nefrektomii.”	„Brak argumentów przeciw”.	„Uważam, że Temsirolimus powinien być finansowany ze środków publicznych. Stanowi jedyną, aktywną opcję leczenia systemowego w populacji chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego z niekorzystnym rokowaniem wg MSKCC. W tej chwili nie ma innego rekomendowanego postępowania niż temsyrolimus w leczeniu tej grupy chorych.”

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego **Torisel (temsylolimus)** w ramach programu lekowego „**Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)**” został przekazany do AOTM dnia 20 marca 2013 r. w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji. Do wniosku dołączono roboczy projekt programu oraz komplet analiz farmakoekonomicznych.

Problem zdrowotny

Rak nerkowokomórkowy (RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki.

Nowotwory nerek zajmują trzecią co do częstości występowania pozycję wśród nowotworów wywodzących się z układu moczowo-płciowego, stanowiąc około 2-3% wszystkich nowotworów ludzi dorosłych. Raki nerkowokomórkowe stanowią natomiast około 85-90% guzów mięszzowych nerki.

Na raka nerki częściej chorują mężczyźni, współczynnik zachorowań mężczyzn w stosunku do kobiet wynosi 3:2. Standaryzowany współczynnik zapadalności (na 100 000 osób na rok) na nowotwory złośliwe nerki (głównie na RCC, bez uwzględnienia raka miedniczki nerkowej) w 2008 r. w Polsce wyniósł 9,6 dla mężczyzn i 5,1 dla kobiet. Średni wiek zachorowania obniża się, jednak nadal 80% przypadków rozpoznawanych jest u osób w wieku 40-69 lat. Wśród osób obojga płci większość zgonów przypada po 65. r.ż. (60% u mężczyzn, 70% u kobiet). Zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów nerki wykazują liniowy związek z wiekiem. Większość rozpoznawanych raków nerki ma charakter sporadyczny, tylko około 4% stanowią guzy powiązane z występowaniem rodzinnym.

Wg danych KRN w 2010 r. w Polsce na raka nerki zachorowało 4644 osób, a zmarło 2528.

Alternatywne technologie medyczne

Ze względu na miejsce terapii temsylolimusem w procesie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego interferon alfa-2a jest najwłaściwszym komparatorem dla Toriselu – jedynym, który może być obecnie stosowany i refundowany w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu.

Skuteczność

W ramach przeglądu systematycznego wyszukano 1 niezaślepienie badanie randomizowane (*Hudes 2007*) porównujące temsylolimus z interferonem alfa-2a w grupie chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu (obecność 3 z 6 założonych czynników ryzyka) oraz 5 dodatkowych publikacji dotyczących tego badania (*Bellmunt 2008, De Souza 2007, Lee 2012, Yang 2010, Zbrozek 2010*).

Na podstawie badania *Hudes 2007* temsylolimus wydłuża przeżycie całkowite (OS) o **3,6 miesiąca (MD=3,6; 95% CI: 1,15-6,05)** oraz zmniejsza ryzyko zgonu o **27% (HR=0,73; 95% CI 0,58-0,92)** w porównaniu z interferonem alfa-2a. Ponadto, w porównaniu z grupą kontrolną temsylolimus wydłuża czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS) o **1,9 miesiąca (MD=1,9; 95% CI 1,09-2,71)**, a w ocenie niezależnego komitetu badawczego o **2,4 miesiąca (MD=2,4; 95% CI 0,66-4,14)**. W badaniu analizowano też czas do niepowodzenia leczenia, który był dłuższy w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną o **1,9 miesiąca (MD=1,9; 95% CI 1,68-2,12)**, a także korzyść kliniczną, która została stwierdzona u większej liczby badanych w grupie temsylolimusu niż interferonu (**OR=2,56; 95% CI 1,51-4,36**). Różnica między grupami **nie była istotna statystycznie** w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie (**OR=2,03, 95% CI 0,82-5,02**).

Ponadto, wartości hazardu względnego dla OS i PFS podano w abstrakcie *De Souza 2007*, zgodnie z którym temsylolimus zmniejsza ryzyko zgonu o **22% (HR=0,78; 95% CI 0,63-0,97)** oraz progresji choroby o **26% (HR=0,74; 95% CI 0,60-0,90)**.

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

Na podstawie najnowszej publikacji *Lee 2012*, zawierającej wyniki analizy *post hoc*, można stwierdzić, że w okresie obserwacji wynoszącym 17,9 miesiąca (mediana) szansa wystąpienia jednego zgonu w grupie badanej była 1,11 razy większa niż w grupie kontrolnej (OR=1,11; 95% CI 0,73-1,69). Różnica jest nieistotna statystycznie. Z kolei szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie przyjmującej interferon (OR=0,76; 95% CI 0,39-1,48). Różnica również nie jest istotna statystycznie. Natomiast wyniki hazardu względnego dla OS i PFS wskazują, że interwencja badana zmniejsza ryzyko zgonu o **24% (HR=0,76, 95% CI 0,60-0,95)** oraz progresji choroby o **30% (HR=0,70; 95% CI 0,58-0,86)**.

Na podstawie publikacji *Lee 2012* dowiedziano, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa pozytywnie na przeżycie całkowite oraz przeżycie wolne od progresji choroby. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje wzrost średniego poziomu cholesterolu względem jego wartości początkowej. Pomimo tego faktu, leczenie temsyrolimusem, po uwzględnieniu zmian poziomu cholesterolu w trakcie trwania badania, nie jest związane z wydłużeniem przeżycia całkowitego (HR=1,14; 95% CI 0,85-1,53). Wynik nie jest istotny statystycznie.

Stosowanie temsyrolimusu wiąże się z istotną statystycznie poprawą jakości życia pacjentów w porównaniu z interferonem. W publikacji *Yang 2010* przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia pacjentów w grupach badanej i kontrolnej, wyznaczone za pomocą kwestionariusza EQ-5D oraz skali VAS. Średni wynik kwestionariusza EQ-5D był o **0,10** (p=0,0279), a w skali VAS o **6,6** (p=0,0095) wyższy w grupie temsyrolimusu w porównaniu z interferonem.

W publikacji *Zbrozek 2010* obliczono QALY, które w grupie temsyrolimusu wyniosło **7 miesięcy**, a w grupie interferonu **5,6 miesiąca** (p=0,0015).

Bezpieczeństwo

Na podstawie badania *Hudes 2007* ustalono, że zdarzeniami niepożądanymi o III i IV stopniu nasilenia występującymi **istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem** były **wysypka, hiperglikemia i obrzęk obwodowy**. W grupie leczonej **interferonem alfa 2-a istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia** oraz **leukopenia**. W grupie leczonej **temsyrolimusem istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie z **powodu progresji choroby**. W grupie otrzymującej **interferon alfa-2a istotnie statystycznie częściej** przerywano leczenie z **powodu zdarzeń niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia choroby**.

W publikacji *Bellmunt 2008* rozważano zdarzenia niepożądane związane (w opinii badacza) ze stosowanym leczeniem. **Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem** występowały: **anemia, hiperglikemia, podwyższony poziom kreatyniny oraz wysypka**. W grupie leczonej **interferonem alfa 2-a istotnie statystycznie częściej** występowały **astenia, neutropenia oraz leukopenia**.

Według ChPL do działań niepożądanych, bez wyszczególnienia ich stopnia, związanych z terapią temsyrolimusem (zarówno w terapii raka nerkowokomórkowego – RCC – jak i chłoniaka z komórek płaszczka – MCL) występujących **bardzo często (≥ 1/10)** zaliczają się: zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenia dróg moczowych (w tym dyzuria, krwiomocz, zapalenie pęcherza, zwiększona częstość oddawania moczu), zapalenie gardła, nieżyt nosa, małopłytkowość, niedokrwistość, hipoglikemia, anoreksja, krwawienie z nosa, kaszel, ból brzucha, wymioty, zapalenie jamy ustnej, biegunka, nudności, wysypka (w tym wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka krostkowa), świąd, trądzik, zaburzenia paznokci, suchość skóry, ból pleców, ból stawów, obrzęk (w tym również obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy), osłabienie, ból, gorączka, zapalenie śluzówki, ból w klatce piersiowej, zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

Zwraca się szczególną uwagę na nadwrażliwość/reakcje w czasie wlewu (zarówno w ChPL jak i w komunikatach FDA i WHO). W związku z tym powinno się obserwować chorych od rozpoczęcia wlewu oraz zapewnić dostęp do odpowiedniej aparatury ratującej życie. Wlew produktu leczniczego Torisel należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne, u wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsyrolimusu chorym, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny ryzyka do korzyści. Pacjenci powinni otrzymać dożylnie difenhydraminę (25-50 mg) około 30 minut przed rozpoczęciem każdego wlewu.

Dodatkowo FDA zwraca uwagę na przypadki śródmiąższowej choroby płuc i zgonu wywołane tym zdarzeniem. Przed rozpoczęciem terapii lekiem Torisel organizacja ta zaleca przeprowadzenie odpowiednich badań radiograficznych i tomograficznych w celu wcześniejszego wykrycia nieprawidłowości. Badania te powinny być powtarzane rutynowo w trakcie trwania terapii, nawet w przypadku, gdy nie obserwowane są objawy świadczące o chorobie płuc. W przypadku wystąpienia istotnych klinicznie objawów

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

ze strony układu oddechowego, według FDA, należy rozważyć wstrzymanie leczenia do czasu ustąpienia objawów i poprawy wyników badań radiograficznych wskazujących na zapalenie płuc. Można również rozważyć miejscowe podanie kortykosteroidów i/lub antybiotyków.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Koszty inkrementalne związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) zostały oszacowane w scenariuszu najbardziej prawdopodobnym z **perspektywy płatnika publicznego** na [REDAKTOWANE] w **pierwszym roku** horyzontu czasowego analizy, natomiast w **drugim roku** na [REDAKTOWANE]. **Z perspektywy poszerzonej** (NFZ + pacjent) koszty inkrementalne oszacowano na [REDAKTOWANE] w **pierwszym roku** horyzontu czasowego analizy, natomiast w **drugim roku** na [REDAKTOWANE].

Uwagi do zapisów programu lekowego

Patrz pkt 2.5.3. powyżej.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania temsylolimusu w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w I linii leczenia u pacjentów ze złym (niekorzystnym) rokowaniem (występowanie 3 z 6 czynników prognostycznych). Wszystkie rekomendacje polskie (w tym PTOK, PUO 2011) oraz europejska ESMO 2012 rekomendują stosowanie temsylolimusu w tym wskazaniu, podkreślając, że temsylolimus jest jedyną opcją terapeutyczną w grupie niekorzystnego rokowania. Pozostałe kraje, które wydały rekomendację pozytywną wskazują, że terapia temsylolimusem jest uznana za standardowe leczenie pierwszego rzutu (EORTC 2009), a amerykańskie NCCN 2013 dopuszcza również stosowanie tego leku jako terapii drugiego rzutu. Tylko jedna rekomendacja (NICE 2009) jest negatywna, jednakże dopuszcza możliwość kontynuowania leczenia pacjentów obecnie leczonych. Z kolei francuskie Prescrire 2008 ze względu na to, że jedynym dowodem świadczącym o skuteczności temsylolimusu jest jedno niezaślepienie badanie RCT (porównujące temsylolimus z interferonem alfa), działania niepożądane są częste, czasami poważne, zwraca uwagę na potrzebę dodatkowych badań porównujących ze sobą terapie celowane.

Odnalezione rekomendacje refundacyjne pochodzą z 4 instytucji. Dwie pozytywne wskazują pewne ograniczenia co do finansowania temsylolimusu. Francuska HAS 2008 zaleca refundację leku do użytku szpitalnego (placówki publiczne), a przepisać go mogą lekarze specjaliści onkologii lub hematologii. Z kolei kanadyjski CED 2011 negatywnie rekomendował finansowanie temsylolimusu w ramach OPDP (Ontario Public Drug Program) z powodu braku efektywności kosztowej, natomiast podjęto decyzję o finansowaniu tego leku w ramach *New Drug Funding Program*, w ramach którego finansuje się nowe i drogie leki onkologiczne do użytku szpitalnego (wyłącznie placówki publiczne) w celu zapewnienia pacjentom równego dostępu do wysokiej jakości leków onkologicznych podawanych dożylnie. Negatywne rekomendacje refundacyjne dla leczenia temsylolimusem w I linii leczenia osób z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu wydał brytyjski NICE (2009) oraz australijski PBAC (2008). NICE wydał decyzję na podstawie modelu efektywności kosztowej złożonego przez producenta leku oraz modelu opracowanego przez *Assessment Group* uznając, że leczenie temsylolimusem nie będzie kosztowo efektywne, natomiast PBAC odrzucił wniosek na podstawie niepewnych dowodów skuteczności klinicznej i zbyt wysokich i niepewnych inkrementalnych współczynników efektywności kosztowej.

13. Źródła

Problem zdrowotny

- PTOK 2011** Stelmach A. et al., Rak nerki, w Krzakowski M. et al. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, Gdańsk 2012
- Szczeklik 2011** Szczeklik A., Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2011
- Szczylik 2010** Szczylik C., Wcisło G. (red.). Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- Jassem 2013** Jassem J., Krzakowski M. (red.). Nowotwory układu moczowo-płciowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2013

Charakterystyki Produktów Leczniczych

- ChPL Torisel** http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000799/WC500039912.pdf
- ChPL Roferon-A** [http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug\[slovo_kluczowe\]=Roferon&drug\[nazwa_produkту_leczniczego\]=&drug\[podmiot_odpowiedzialny\]=&drug\[kod_atc\]=&drug\[numer_pozwolenia\]=&commit=Szukaj](http://www.urpl.gov.pl/drugs?drug[slovo_kluczowe]=Roferon&drug[nazwa_produkту_leczniczego]=&drug[podmiot_odpowiedzialny]=&drug[kod_atc]=&drug[numer_pozwolenia]=&commit=Szukaj)
- EPAR Torisel** http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000799/WC500039913.pdf

Rekomendacje kliniczne

- PTOK, PUO, 2011** Stelmach, A., Potemski, P. „Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r., Nowotwory układu moczowo-płciowego: rak nerki”
- Żołnierz 2011** Żołnierz, J. „Leczenie farmakologiczne chorych na rozlanego raka nerki – algorytm a polskie realia” Współczesna Onkol. 2011; 15 (5): 299–304
- Wysocki 2010** Wysocki, P.; Krzemieniecki, K. et al „Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja” Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, tom 6, nr 4, 143–152
- Borkowski 2008** Borkowski, A. „Urologia - postępy w 2008 roku”, Medycyna Praktyczna Chirurgia 2009/01
- SIOG 2009** Bellmunt, J.; Négrier, S. et al „The medical treatment of metastatic renal cell cancer in the elderly: Position paper of a SIOG Taskforce”, Critical Reviews in Oncology/Hematology 69 (2009) 64–72
- ASCO, ESCO 2008** Motzer, R. “Highlights from ASCO and ECCO 2007: Update on targeted treatment of metastatic renal cell Carcinoma”, Cancer Therapy Vol 6, 425-438, 2008
- EAU 2013** Ljungberg B. et al “Guidelines on Renal Cell Carcinoma”, European Association of Urology 2013
- ESMO 2012** Escudier, B. et al “Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up”, Annals of Oncology 23 (Supplement 7): vii65–vii71, 2012
- EORTC 2009** de Reijke email T. et al “EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer”, European Journal of Cancer Volume 45, Issue 5, Pages 765-773, March 2009
- Prescrire 2008** “Metastatic kidney cancer: more assessment needed”, Prescrire Int., December 2008/Vol 17 N° 98, translated from Rev Prescrire July 2008; 28 (297): 491-494
- SOGG 2010** Calvo E., Maroto P. et al “Updated recommendations from the Spanish Oncology Genitourinary Group on the treatment of advanced renal cell carcinoma”, Cancer Metastasis Rev (2010) 29 (Suppl 1):S1–S10
- NICE 2009** “Bevacizumab (first-line), sorafen b (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma”, NICE technology appraisal guidance 178
- AHS 2012** “Renal cell carcinoma Clinical Practice Guideline” GU-003
- CKCF 2011** Jewett, MAS, Finelli, A., et al “Consensus statement, Management of Kidney Cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update” 2011, Can Urol Assoc J 2012;6(1):16-22.
- CCO 2009** Hotte, S., Waldron, T. et al “The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer, A Quality Initiative of the Program in Evidence-Based Care (PEBC)”, Cancer Care Ontario (CCO) Report Date: April 30, 2009
- NCCN 2013** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline), Kidney Cancer, Version 1.2013

Rekomendacje refundacyjne

- HAS, 2008** Commission de la Transparence, Avis 6 février 2008, TORISEL 25 mg/ml, solution à diluer et diluant pour solution pour perfusion 1 flacon de solution à diluer et un flacon de diluant (CIP: 571 783-7)
- CED, 2011** Committee to Evaluate Drugs (CED), “Temsirrolimus, metastatic renal cell carcinoma (mRCC) Recommendations and Reasons”, May 2011
- PBAC, 2008** PUBLIC SUMMARY DOCUMENT Product: Temsirolimus, injection set containing 1 vial of powder for IV infusion 25 mg and 1 vial diluent, Torisel®

Analiza kliniczna – opracowania wtórne

- Coppin 2008** Coppin C., Kollmannsberger C., Porzsolt F., Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma (Review), Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 4
- Coppin 2011a** Coppin C., Le L, Wilt TJ., Kollmannsberger C., Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12

Zaawansowany rak nerkowokomórkowy

- Coppin 2011b** Coppin C., Le L., Wilt T.J. et al. Targeted therapy for advanced renal cell cancer (RCC): A Cochrane systematic review of published randomised trials, *BJU International* 2011, 108:10 (1556-1563)
- Delea 2012** Delea Te., Khuu A., Heng DYC., et al. Association between effects on disease progression end points and overall survival in clinical studies of patients with metastatic renal cell carcinoma, *British Journal of Cancer*, 2012; 107: 1059-1068
- Gomez-Fernandez 2012** Gomez-Fernandez C., Garden B.C., Shenwong W. et al. The risk of skin and stomatitis with the mammalian target of rapamycin inhibitors temsirolimus: A systematic review of the literature and meta-analysis, *European Journal of Cancer*, 2012; 48: 340-346
- Mills 2009** Mills E J., Rachlis B., O'Regan C., et al. Metastatic renal cell cancer treatments: an indirect comparison meta-analysis. *BMC Cancer*, 2009; 9:34
- Thompson Coon 2010** Thompson Coon J., Hoyle M., Green C. et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010, 14(2): 1-184

Analiza kliniczna – badania pierwotne

- Bellmunt 2008** Bellmunt J., Szczylik C., Feingold J. et al. Temsirolimus safety profile and management of toxic effects in patients with advanced renal cell carcinoma and poor prognostic features. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2008, 19(8): 1387-92
- De Souza 2007** De Souza P., Maart K., Laurell A. et al. Results of a phase 3, randomized study of patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) and poor prognostic features treated with temsirolimus, interferon[alpha] or the combination of temsirolimus + interferon[alpha]. *The European Journal of Cancer* 2007, Supplement 5: 282
- Hudes 2007** Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa-2a, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(22): 2271-2281
- Lee 2012** Lee C.K., Marschner I.C., Simes J. et al. Increase in Cholesterol Predicts Survival Advantage in Renal Cell Carcinoma Patients Treated with Temsirolimus, *Clin Cancer Res*, 2012; 18: 3188-3196
- Yang 2010** Yang S., De Souza P., Alemao E. et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma treated with temsirolimus or interferon-(alpha). *British Journal of Cancer* 2010, 102(10): 1456-1460
- Zbrozek 2010** Zbrozek A.S., Hudes G., Levy D. et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *PharmacoEconomics* 2010, 28(7): 577-584

Analiza ekonomiczna

- Appraisal submission 2008** Wyeth Pharmaceuticals. Appraisal of the clinical and cost-effectiveness of temsirolimus for the first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma who have at least three of six prognostic risk factors. An appraisal submission for The National Institute for Health and Clinical Excellence. January 2008
- Hoyle 2010** Hoyle M. i in. Cost-Effectiveness of Temsirolimus for First Line Treatment of Advanced Renal Cell Carcinoma. *Value in Health* 2010, 13(1):61-8
- Hudes 2007** Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, interferon alfa-2a, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007, 356(22): 2271-2281
- Thompson Coon 2010** Thompson Coon J. i in. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2010, 14(2):1-184
- Zbrozek 2010** Zbrozek A. i in. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2010, 28(7): 577-584.

Analiza wpływu na budżet

- Krzakowski 2007** Krzakowski M. Rak nerkowokomórkowy – ewolucja systemowego leczenia. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2007, 3(suplement A): A11-A18.
- Krzakowski 2011** Krzakowski M. [red], Polska Unia Onkologii, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, tom I: 342-350
- Łuczak 2002** Łuczak J, Kotlińska-Lemieszek A, Kluziak M i in. Poland: Cancer Pain and Palliative Care. *Journal of Pain and Symptom management* 24(2), August 2002
- Szczylik 2010** Szczylik C., Wcisło G. i in. Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia. Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- Wysocki 2009** Wysocki P., Krzemieniecki K., Drosik K. i in. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2009, tom 5, nr 5, 181-88.

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza problemu decyzyjnego, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████
██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- Zal. 2. Analiza kliniczna, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████
██████████ Warszawa, 16 kwietnia 2013 r.
- Zal. 3. Analiza ekonomiczna, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████
██████████, Warszawa, 20 grudnia 2012 r.
- Zal. 4. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych o niekorzystnym rokowaniu. ██████████
██████████ Warszawa, 16 kwietnia 2013 r.
- Zal. 5. Analiza racjonalizacyjna, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych wcześniej nieleczonych ze złym rokowaniem. ██████████
██████████ Warszawa 17 grudnia 2012 r.
- Zal. 6. Podsumowanie raportu oceny technologii medycznej, Temsyrolimus w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. ██████████
██████████ Warszawa, 20 grudnia 2012 r.