



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 26/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r.  
w sprawie zasadności zakwalifikowania  
leczenia zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego temsyrolimus (Torisel®)  
w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego  
Narodowego Funduszu Zdrowia  
jako świadczenia gwarantowanego**

Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Torisel® (temsyrolimus), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.

**Uzasadnienie stanowiska**

Temsyrolimus 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.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia (pismo znak MZ-PL-460-8365-91/GB/09) z dnia 21 października 2009r.

**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. Wczesne rozpoznanie nowotworu jest trudne, gdyż klasyczna triada objawów RCC: guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej i krwimocz, występują tylko u <5% chorych, zwykle w stadium zaawansowanego raka, z obecnością przerzutów, podczas gdy w 40-60 % rozpoznanie stawiane jest przypadkowo, na podstawie badań wykonywanych z innych przyczyn.<sup>1</sup>

Etiologia jest nieznana. Na ryzyko zachorowania wpływają czynniki genetyczne, styl życia (palenie tytoniu, otyłość z nadciśnieniem tętniczym), inne choroby nerek. Rokowanie jest niekorzystne: 60% chorych przeżywa 5 lat, ale w przypadku pacjentów z przerzutami tylko ok. 20%.<sup>1</sup>

Nowotwory złośliwe nerki stanowią w Polsce 3,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,6% u kobiet. RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40. r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi ok. 60 lat. W 2007 r. w Polsce zanotowano 3824 zachorowań i 2452 zgonów z powodu raka nerki.<sup>1,2</sup>

**Obecny standard kliniczny**

Podstawą leczenia RCC jest radykalna nefrektomia (obejmująca usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi



węzłami chłonnymi), bądź nefrektomia oszczędzająca, zarezerwowana dla wybranych chorych. Ponadto, stosuje się chirurgiczne leczenie paliatywne.<sup>1</sup>

Możliwości leczenia farmakologicznego są bardzo ograniczone i obejmują immunoterapię (interferon), stosowaną zwykle po nefrektomii u chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu oraz sunitynib, bewacyzumab lub sorafenib.<sup>1,3,4,5</sup>

### **Opis świadczenia**

Temsirolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały kompleks hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. Powoduje to zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym. Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa, regulujących zdolność nowotworów do adaptacji do mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz wytwarzania naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF), odpowiedzialnego za angiogenezę.<sup>6</sup>

Temsirolimus zarejestrowany jest w pierwszym rzucie leczenia pacjentów z zaawansowanym RCC, u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka oraz w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym lub opornym chłoniakiem z komórek płaszczka. Przedstawiony wniosek dotyczył tylko pierwszego wskazania.<sup>6,7</sup>

Zalecana dawka temsirolimusu podawana dożylnie w zaawansowanym RCC wynosi 25 mg, we wlewie trwającym 30 do 60 minut, podawanym raz w tygodniu.<sup>6</sup>

### **Efektywność kliniczna**

Przedstawione dowody naukowe, w postaci jednego niezależnego badania RCT, są mało przekonujące. Temsirolimus, w porównaniu do interferonu  $\alpha$ , przedłużał życie pacjentów z RCC o niekorzystnym rokowaniu średnio o 3,6 mies. i był to wynik istotny statystycznie – HR 0,73 (95% CI: 0,58-0,92). Nie przedstawiono badań dotyczących zmian jakości życia pacjentów leczonych temsirolimusem.<sup>7</sup>

Odnalezione doniesienia wtórne potwierdzają wyniki analizy wnioskodawcy.<sup>8,9</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Stosowanie temsirolimusu wiąże się z szeregiem poważnych działań niepożądanych, do których zaliczają się przede wszystkim infekcje (ukł. oddechowego i moczowego, reaktywacja zakażeń utajonych), zaburzenia hematologiczne, dotyczące wszystkich szeregów hematopoezy, zaburzenia jonowe, dyslipidemia, zaburzenia ze strony układu pokarmowego oraz wykwity skórne.<sup>6</sup>

Do najczęściej występujących działań niepożądanych związanych z terapią temsirolimusem należały: niedokrwistość, zmęczenie i duszności.<sup>9</sup>

Istnieją doniesienia o zwiększonym ryzyku reakcji nadwrażliwości, wymagających zachowania odpowiednich środków ostrożności w czasie infuzji leku.<sup>10</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Przedstawiona analiza ekonomiczna wskazuje na zdecydowanie wyższy koszt terapii temsirolimusem w porównaniu do interferonu, co przekłada się na koszt/QALY ok. 670tys. złotych, pod warunkiem zachowania zasady idealnego frakcjonowania substancji.<sup>7</sup>

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego, opracowana dla rosnącej populacji od 50 do 180 pacjentów w latach 1-5 wykazała wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 2,4mln złotych w pierwszym roku uruchomienia programu, do ok. 14mln. złotych w 5 roku finansowania programu.<sup>7</sup>

NICE nie rekomenduje finansowania temsirolimusu ze środków publicznych.<sup>11</sup>

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, przede wszystkim olbrzymie koszty terapii w porównaniu do dyskusyjnej wiarygodności dowodów na efektywność kliniczną temsirolimusu w leczeniu zaawansowanego RCC, Rada Konsultacyjna uznała za zasadne nierekomendowanie finansowania tego preparatu ze środków publicznych.

## **Dodatkowe uwagi Rady**

Rada uznała, że zasadnym byłoby ponowne rozpatrzenie wniosku po opublikowaniu wyników licznych, obecnie prowadzonych badań temsyrolimusu.

## **Piśmiennictwo:**

1. A. Szczekliak i wsp. Choroby wewnętrzne. Podręcznik multimedialny oparty na zasadach EBM. Medycyna Praktyczna, Kraków 2006.
2. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://85.128.14.124/krn/index.asp>
3. Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. w sprawie finansowania sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami
4. Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego
5. Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. w sprawie finansowania sorafenibu (Nexavar®) w drugim rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki
6. Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel
7. Materiały dostarczone przez Wnioskodawcę
8. Coppin C, Le L, Porzsolt F, Wilt T. Targeted therapy for advanced renal cell carcinoma. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 2. Art. No.: CD006017. DOI: 10.1002/14651858.CD006017.pub2.
9. J. Coon et al. Bevacizumab, sorafenib tosylate, sunitinib and temsirolimus for renal cell carcinoma: a systematic review and economic evaluation, PenTAG 2008, NHS R&D HTA programme 07/72/01
10. MRHA, Drug Safety Update, Volume 2, Issue 6 January 2009
11. NICE TAG 178, Bevacizumab (first-line), sorafenib (first- and second-line), sunitinib (second-line) and temsirolimus (first-line) for the treatment of advanced and/or metastatic renal cell carcinoma, August 2009