



Stanowisko Rady Przejrzystości

nr 82/2013 z dnia 27 maja 2013 r.

w sprawie zasadności finansowania leku Torisel (temsylolimus)  
w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem  
zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych  
o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”

*Rada Przejrzystości zaopiniowała negatywnie program lekowy pt. „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”.*

**Uzasadnienie**

*Opublikowano tylko jedno badanie trzeciej fazy, oceniające temsylolimus (Torisel) w porównaniu z interferonem alfa u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym o niekorzystnym rokowaniu. W randomizowanym badaniu klinicznym średniej jakości (JADAD 3/5) Hudesa i wsp. z 2007 roku temsylolimus wydłużył czas wolny od progresji choroby zaledwie o 1.9 miesiąca i medianę czasu całkowitego przeżycia o 3.6 miesięcy, w porównaniu do grupy leczonej interferonem alfa. Badanie było niezaślepienie, obejmowało 209 chorych w grupie temsylolimusa, z których 69% było w grupie złej prognozy (vs 76% w grupie interferonu) wg powszechnie uznawanej 5 punktowej skali MSKCC). U 74% przerwano leczenie temsylolimusem z powodu progresji choroby vs 58% w grupie interferonu. W omawianym badaniu nie zdefiniowano pojęcia „przeżycia bez progresji” oraz „niepowodzenia terapii”. W pracy używano kryteriów niekorzystnego rokowania wg skali 6 punktowej (dodanie punktu „przerzuty do wielu organów spowodowało zmniejszenie procenta chorych o rokowaniu pośrednim z 24-31 do 5-7%). Analizę statystyczną wyników wykonała firma farmaceutyczna wytwarzająca temsylolimus. Analiza post hoc nie wykazała istotnych różnic w: obiektywnej odpowiedzi oraz ryzyku wystąpienia zgonu w czasie 17.9 miesięcy, przedziały ufności w medianach całkowitego przeżycia i wolnego od progresji choroby zachodziły na siebie, a przedział ufności wokół wyniku współczynnika hazardu zbliżał się do jedności. Te dane wskazują, że wyniki badania Hudesa i wsp. są mało przekonujące i można je uznać za niepewne i wymagające potwierdzenia. Lek nie jest efektywny kosztowo, nawet po uwzględnieniu proponowanego instrumentu podziału ryzyka.*

*Od 2007 roku nie opublikowano wyników żadnego innego badania klinicznego z użyciem temsylolimusa, pomimo dużej częstości występowania raka nerkowo komórkowego (w 2010 r w Polsce zachorowało na niego 4644 osoby).*



*Stosowanie leku nie jest rekomendowane jest przez Prescrire, NICE i australijską PBAC. Wprawdzie jakość życia u chorych leczonych temsyrolimusem była lepsza niż u pacjentów otrzymujących interferon alfa, ale lek wywołuje wiele objawów niepożądanych, w tym poważnych.*

*W leczeniu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego można stosować inhibitory receptorowych kinaz tyrozynowych (sorafenib, sunitinib, pazopanib i aksyтынib).*

#### **Przedmiot zlecenia**

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus) w ramach programu lekowego „Leczenie temsyrolimusem 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 roku 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 4 644 osób, a zmarło 2 528.

#### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Temsyrolimus 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 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 mikrośrodowisk hipoksyjnych oraz produkcji czynnika odpowiedzialnego za angiogenezę – naczyniowego śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGF).

Przeciwnowotworowe działanie temsyrolimusu może w części wynikać również z jego zdolności obniżania poziomów HIF i VEGF w nowotworze lub jego mikrośrodowisku, co hamuje rozwój naczyń krwionośnych.

## Alternatywne technologie medyczne

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

### Skuteczność kliniczna

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 interwencją 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 pod względem obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie była istotna statystycznie (OR=2,03, 95% CI 0,82-5,02).

Ponadto, w abstrakcie De Souza 2007 podano wartości hazardu względnego dla OS i PFS, zgodnie z którymi 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); wynik nieistotny 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); wynik również nie jest istotny statystycznie. Natomiast wyniki hazardu względnego dla OS i PFS wskazują, że badana interwencja 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 to leczenie temsyrolimusem, po uwzględnieniu zmian poziomu cholesterolu w trakcie 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 stosowania

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 ( $\geq 1/10$ ) zaliczają się: zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym infekcja, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka, zapalenie oskrzeli, ropnie), zakażenia dróg moczowych (w tym dyzuria, krwimocz, 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.

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. U wszystkich pacjentów, u których wystąpią ciężkie reakcje w trakcie wlewu, wlew produktu leczniczego Torisel należy przerwać i zastosować odpowiednie postępowanie medyczne. Przed podjęciem decyzji o kontynuacji podawania temsyrolimusu chorym, u których wystąpiły ciężkie lub zagrażające życiu reakcje, należy dokonać oceny stosunku 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 z jej powodu. 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 terapii, nawet w przypadku, gdy nie są obserwowane 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.

### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**



### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Koszty inkrementalne związane z wydaniem pozytywnej decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Torisel (temsyrolimus) 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].

[REDAKTOWANE] w pierwszym roku horyzontu czasowego analizy, natomiast w drugim roku na [REDAKTOWANE].

### **Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianego świadczenia**

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 jedyne dowody świadczące o skuteczności temsyrolimusu pochodzą z jednego niezaślepionego badania RCT (porównującego temsyrolimus z interferonem alfa), a 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 przepisywać 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, gdzie 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 wnioski na podstawie niepewnych dowodów skuteczności klinicznej i zbyt wysokich i niepewnych inkrementalnych współczynników efektywności kosztowej.

### **Dodatkowe uwagi Rady**

Nie dotyczy.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przyjęła stanowisko jak na wstępie.

### **Tryb wydania stanowiska**

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych, nr AOTM-OT-4351-1/2013, „Leczenie temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)”, 15 maj 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.