

**TEMSYROLIMUS W LECZENIU  
ZAAWANSOWANEGO RAKA  
NERKOWOKOMÓRKOWEGO  
U CHORYCH NIELECZONYCH  
Z NIEKORZYSTNYM ROKOWANIEM**

**PODSUMOWANIE RAPORTU OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNEJ**

Wersja 1.2



Warszawa, 20 grudnia 2012

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

**Konflikt interesów:**

Raport wykonano na zlecenie firmy Pfizer Polska Sp. z o.o., która finansowała pracę.

Autorzy nie mieli innego rodzaju konfliktu interesu.

**Spis treści**

<b>Konflikt interesów:</b> .....	<b>2</b>
<b>Indeks skrótów</b> .....	<b>5</b>
<b>1. Cel</b> .....	<b>7</b>
<b>2. Analiza problemu decyzyjnego</b> .....	<b>7</b>
2.1. Problem zdrowotny .....	8
2.1.1. Populacja docelowa .....	8
2.1.2. Definicja i klasyfikacja raka nerkowokomórkowego .....	8
2.1.3. Epidemiologia .....	10
2.1.4. Patomechanizm.....	10
2.1.5. Objawy .....	10
2.1.6. Diagnostyka.....	11
2.1.7. Leczenie .....	11
2.1.7.1. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych i rządowych .....	12
2.1.7.2. Zalecenia i rekomendacje polskie .....	12
2.1.7.3. Aktualna praktyka w Polsce .....	12
2.2. Interwencja .....	13
2.3. Wybór komparatorów.....	13
2.4. Komparator .....	15
<b>3. Analiza kliniczna</b> .....	<b>15</b>
3.1. Ocena skuteczności.....	16
3.2. Ocena bezpieczeństwa .....	18
3.3. Wnioski .....	19
<b>4. Analiza ekonomiczna</b> .....	<b>20</b>
4.1. Ocena wyników zdrowotnych.....	21
4.2. Technika analityczna .....	22
4.3. Koszty .....	22
4.4. Wyniki .....	26
<b>5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia</b> .....	<b>27</b>
5.1. Populacja .....	27
5.2. Scenariusze porównywane .....	30

5.3.	Wydatki budżetowe.....	30
5.4.	Przedstawienie wyników.....	33
5.5.	Analiza racjonalizacyjna.....	34
5.6.	Aspekty organizacyjne, etyczne i społeczne.....	36

## Indeks skrótów

Skrót	Objaśnienie
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
CBR	ang. <i>clinical benefit rate</i> – korzyść kliniczna
CCA	ang. <i>cost-consequences analysis</i> – analiza kosztów-konsekwencji
CEA	ang. <i>cost-effectiveness analysis</i> – analiza kosztów-efektywności
CI	ang. <i>confidence interval</i> – przedział ufności
CRD	ang. <i>Centre for Reviews and Dissemination</i> – Centrum Przeglądów i Rozpowszechniania brytyjskiej służby zdrowia
CUA	ang. <i>cost-utility analysis</i> – analiza kosztów-użyteczności
EACP	ang. <i>European Association for Palliative Care</i> – Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej
EQ-5D	ang. <i>The EuroQol Group 5-Dimension Self-Report Questionnaire score</i> – kwestionariusz składający się z pytań dotyczących pięciu stanów zdrowia
HIF	ang. <i>hypoxia-inducible factors</i> – czynniki transkrypcyjne indukowane hipoksją
HTA	ang. <i>health technology assessment</i> – ocena technologii medycznych
ICER	ang. <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ICUR	ang. <i>incremental cost-utility ratio</i> – inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności
j.m.	jednostki międzynarodowe
mTOR	ang. <i>mammalian target of rapamycin</i> – kinaza białkowa serynowo-treoninowa
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OB	odczyn Biernackiego – opadanie krwinek czerwonych
OS	ang. <i>overall survival</i> – przeżycie całkowite
PDGR	ang. <i>platelet-derived growth factor</i> – płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu
PFS	ang. <i>progression-free survival</i> – przeżycie wolne od progresji choroby
PSUR	ang. <i>Periodic Safety Update Report</i> – okresowy raportu o bezpieczeństwie
QALY	ang. <i>quality-adjusted life year</i> – lata życia skorygowane o jakość
QoL	ang. <i>quality of life</i> – jakość życia

Skrót	Objaśnienie
RCC	ang. <i>renal-cell carcinoma</i> – rak nerkowokomórkowy
TRAS	trastuzumab
TTF	ang. <i>time to treatment failure</i> – czas do niepowodzenia leczenia
VEGF(R)	ang. <i>vascular endothelial growth factor (receptor)</i> – czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (receptor)
VHL	ang. <i>von Hippel-Lindau</i> – naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa

## 1. Cel

Celem niniejszego raportu HTA (ang. *health technology assessment* – ocena technologii medycznych) jest umożliwienie Decydentowi podjęcie decyzji odnośnie finansowania ze środków publicznych temsyrolimusu w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC, ang. *renal cell carcinoma*) z niekorzystnym rokowaniem.

Raport składa się z analizy problemu decyzyjnego, analizy klinicznej, analizy ekonomicznej oraz analizy wpływu na system ochrony zdrowia wraz z analizą racjonalizacyjną.

## 2. Analiza problemu decyzyjnego

W ramach analizy problemu decyzyjnego został:

- przedstawiony problem zdrowotny;
- określona praktyka kliniczna leczenia raka nerkowokomórkowego na podstawie światowych oraz polskich wytycznych i rekomendacji;
- wybrane i opisane potencjalne komparatory dla ocenianej technologii medycznej.

W celu pełnego przedstawienia analizy problemu decyzyjnego przeprowadzono czułe wyszukiwanie informacji, wytycznych i standardów leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Wykorzystując wyszukiwarki internetowe, bazy informacji medycznej, podręczniki oraz strony internetowe organizacji i towarzystw zajmujących się omawianym problemem, odnaleziono szczegółowe opracowania, charakterystyki produktów leczniczych, dane epidemiologiczne i zasady postępowania.

Dokonano przeglądu aktów prawnych wydanych przez Ministerstwo Zdrowia, Agencję Oceny Technologii Medycznych oraz Narodowy Fundusz Zdrowia w celu przeanalizowania zasad refundacji leków stosowanych w terapii raka nerkowokomórkowego.

## 2.1. Problem zdrowotny

### 2.1.1. Populacja docelowa

Populację docelową dla temsyrolimusu, określoną na podstawie *Charakterystyki produktu leczniczego Torisel®*, stanowią wcześniej nieleczeni chorzy, z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, którzy znajdują się w grupie o niekorzystnym rokowaniu (obecność co najmniej trzech z sześciu niekorzystnych czynników rokowniczych). Do niekorzystnych czynników rokowniczych należą:

- upłynięcie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do rozpoczęcia leczenia;
- wynik sprawności wg skali Karnofsky'ego 60 lub 70;
- stężenie hemoglobiny poniżej dolnej granicy normy;
- skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl;
- poziom dehydrogenazy mleczanowej wyższy od 1,5-krotności górnej granicy normy;
- więcej niż jeden organ objęty przerzutami.

### 2.1.2. Definicja i klasyfikacja raka nerkowokomórkowego

Rak nerki definiowany jest jako złośliwy nowotwór nabłonkowy. Powstaje najczęściej z komórek macierzystych nabłonka proksymalnego odcinka kanalików nerkowych i otoczony jest torebką rzekomą, zbudowaną z tkanki łącznej. Nowotwór ten szerzy się drogą naczyń chłonnych i żylnych, w wyniku czego powoduje powstawanie przerzutów w węzłach chłonnych, płucach, wątrobie, mózgu i kościach.

Typ raka nerkowokomórkowego określa się na podstawie badania histologicznego usuniętej tkanki nowotworowej. Wyróżnić można kilka typów tego raka. Przykładowa klasyfikacja WHO opracowana w 2002 roku i przedstawiona przez prof. dr hab. n. med. Cezarego Szczylika znajduje się poniżej.

- Rak jasnokomórkowy (ang. *renal cell carcinoma, clear cell type*) – jest zarówno najczęstszym jak i najgorzej rokującym typem raka nerkowokomórkowego. Występuje zwykle w postaci pojedynczego guza wyraźnie odgraniczony od otoczenia, o średnicy ok. 7,2 cm. Niekiedy może



występować w postaci ognisk i obustronnie. Guz na przekroju jest różnobarwny, pstry, złocistożółty, z ogniskami zwapnienia, martwicy i wylewów krwi.

- Rak torbielowaty wielokomorowy (ang. *multilocular cystic renal cell carcinoma*) – występuje rzadko i nie daje przerzutów i wznów, trzykrotnie częściej występuje u mężczyzn w wieku 20-70 lat. W obrębie przegród cienkościennych torbieli, jak i w postaci wyściółki oraz w różnej wielkości obszarach pół litego wzrostu, obserwowane jest utkanie odpowiadające ccRCC o małym stopniu złośliwości cytologicznej.
- Rak brodawkowaty (ang. *papillary renal cell carcinoma*) – występuje u około 10% chorych z rakiem nerki, występuje 2-3 razy częściej u mężczyzn w wieku 52-66 lat. Częściej niż w przypadku innych typów raka nerkowokomórkowego jest wielogniskowy i obustronny, w szczególności podtyp 1 pRCC. W postaci wrodzonej liczba ognisk mikroskopowych pRCC może wynieść nawet 3400. Guz rak brodawkowaty jest zwykle odgraniczony od miąższu nerki z wylewami krwi, pseudotorbielami i martwicą.
- Rak chromofobowy (ang. *chromophobe renal cell carcinoma*) – stanowi około 5% wszystkich przypadków raka nerkowokomórkowego, w równym stopniu występuje u kobiet jak i u mężczyzn w wieku 27-86 lat. Należy on do lepiej rokujących nowotworów nerki. Guz jest dobrze odgraniczony od otoczenia, powierzchnia przekroju jest jasnobrązowa z zaznaczoną strukturą zrazikową.
- Rak kanalika zbiorczego nerki (ang. *collecting ducts of Bellini renal cell carcinoma*) – stanowi mniej niż 1% wszystkich nowotworów złośliwych pochodzenia nabłonkowego, jest jednym z najbardziej złośliwych nowotworów nerki, występujący u osób w wieku 27-86 lat. Guz zlokalizowany jest najczęściej w centralnych częściach nerki, jego przekrój jest lity, białoszary o średnicy 2,5-12 cm, z nieregularnym obrzeżem. Obserwowane są niekiedy ogniska martwicy.
- Rak niesklasyfikowany (ang. *unclassified renal cell carcinoma*).

### 2.1.3. Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2010 roku raka nerki zdiagnozowano w Polsce u 4 644 pacjentów, co stanowiło około 3,3% wszystkich zachorowań na nowotwory. W 2010 roku z powodu RCC odnotowano w Polsce 2 528 zgonów (954 kobiet, 1 574 mężczyzn). Na raka nerki chorują głównie osoby w wieku od 50 do 80 lat, częściej mężczyźni. Zdarzają się również przypadki zachorowań pacjentów w wieku około 40 lat.

W oparciu o publikacje *Krzakowski 2007*, *Szczylik 2010*, *Wysocki 2009* oceniono, że zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest rozpoznawany u około 50% nowozdiagnozowanych chorych oraz chorych po pierwotnej nefrektomii. Natomiast złe rokowanie stwierdza się u 20% chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Oznacza to, że każdego roku do populacji docelowej kwalifikować się będzie około 460 chorych.

### 2.1.4. Patomechanizm

Powstawanie raka nerkowokomórkowego powiązane jest z inaktywacją supresorowego genu von Hippel-Lindau (VHL, naczyniakowatość siatkówkowo-mózdkowa). Zahamowanie tego genu powoduje nadekspresję czynników indukowanych hipoksją typu 1 $\alpha$  i 2 $\alpha$  (HIF, ang. *hypoxia-inducible factor*), płytkowo-pochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. *platelet-derived growth factor*) oraz czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, ang. *vascular endothelial growth factor*). Powyższe czynniki znacznie wpływają na rozwój RCC oraz angiogenezę. Ponadto u chorych obserwuje się aktywację szlaku mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*). Powoduje ona progresję oraz zwiększoną proliferację nowotworu.

### 2.1.5. Objawy

Początkowo rak nerkowokomórkowy przebiega bezobjawowo i jego wczesne wykrycie zdarza się rzadko i ma ono charakter przypadkowy u chorych diagnozowanych z innych powodów. Najbardziej charakterystycznym objawem jest krwiomocz, ale objaw ten występuje w późnym okresie choroby podobnie jak

dolegliwości bólowe w okolicy lędźwiowej czy badany guz. W przypadku izolowanych dolegliwości bólowych często są one interpretowane jako bóle kręgosłupa co jeszcze bardziej opóźnia właściwą diagnostykę.

### **2.1.6. Diagnostyka**

Diagnostyka RCC obejmuje badania obrazowe (ultrasonografia jamy brzusznej, tomografia komputerowa jamy brzusznej oraz miednicy, w wybranych przypadkach rezonans magnetyczny), które pozwalają na jednoznaczne stwierdzenie patologicznych mas w obrębie nerki oraz na ocenę miejscowego zaawansowania w tym stanu lokoregionalnych węzłów chłonnych. W przypadku braku miejscowych przeciwwskazań do leczenia operacyjnego należy wykonać RTG klatki piersiowej w celu wykluczenia rozsiewu do płuc. W grupie chorych z dolegliwościami ze strony kośćca lub centralnego układu nerwowego należy odpowiednio wykonać scyntyografię kości oraz tomografię komputerową mózgu w celu wykluczenia przerzutów do tych narządów. Badanie fizykalne ma tylko znaczenie pomocnicze, gdyż w badaniu tym obecne są tylko późne objawy raka nerki. W celu całościowej oceny stanu chorego oraz określenia rokowania i ustalenia możliwości leczenia wykonuje się badania morfologii krwi oraz panel badań biochemicznych.

### **2.1.7. Leczenie**

Chorzy ze zdiagnozowanym rakiem nerkowokomórkowym, z guzem o średnicy poniżej 10 cm, poddawani są nefrektomii. W pierwszej kolejności jest to nefrektomia radykalna, którą wykonuje się poprzez usunięcie nerki wraz z torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi. W uzasadnionych przypadkach może być wykonywana nefrektomia oszczędzająca miąższ nerki. Wykonuje się ją w przypadku, gdy guz jest mniejszy niż 4 cm. Polega ona na usunięciu guza i pozostawieniu niezmienionej części nerki. Operacja tego typu może zostać wykonana, gdy guz znajduje się w obrębie górnego lub dolnego bieguna nerki, bądź w przypadku, gdy istnieją wskazania do zachowania nerki zajętej nowotworem (obecność tylko jednej nerki, upośledzenie drugiej nerki, bądź guz obustronny).

Leczenie farmakologiczne jest również stosowane jako opcja terapeutyczna w raku nerkowokomórkowym, szczególnie w przypadku zaawansowania choroby, kiedy nefrektomia i pozostałe zabiegi operacyjne są już niemożliwe lub wystąpił nawrót choroby po ich wykonaniu.

Do substancji stosowanych w leczeniu raka nerkowokomórkowego należą: sunitynib, sorafenib, bewacyzumab, temsyrolimus, pazopanib, interferon alfa, interleukina 2 i ewerolimus.

#### **2.1.7.1. Wytyczne i rekomendacje światowych organizacji medycznych i rządowych**

Na podstawie wytycznych i rekomendacji światowych organizacji medycznych i rządowych stwierdzono, iż jedynym zalecanym lekiem stosowanym u chorych z niekorzystnym rokowaniem w I rzucie leczenia raka nerkowokomórkowego jest temsyrolimus. Dodatkowo, organizacje CKCF i EORTC-GC dopuszczają warunkowe zastosowanie sunitynibu, a ESMO – sunitynibu lub sorafenibu. Jednak wszystkie organizacje podkreślają, iż dowody naukowe potwierdzające skuteczność tych leków u chorych z niekorzystnym rokowaniem są niskiej jakości, oparte na wynikach na pojedynczych chorych.

#### **2.1.7.2. Zalecenia i rekomendacje polskie**

Według Polskiej Unii Onkologii oraz Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej w I rzucie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem jedynym zalecanym lekiem jest temsyrolimus. Obecnie lek ten nie jest rekomendowany przez Agencję Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Należy jednak podkreślić, iż Prezes AOTM uznał, iż zasadne będzie rozpatrzenie wniosku w przypadku opublikowania wyników dotyczących oceny jakości życia.

#### **2.1.7.3. Aktualna praktyka w Polsce**

Do refundowanych substancji czynnych mających zastosowanie w leczeniu chorych na raka nerkowokomórkowego należą: sunitynib, sorafenib, interferon alfa i ewerolimus.

Sunitynib, sorafenib i ewerolimus stosowane są w ramach *Programu lekowego leczenia raka nerki*.

Interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b) jest refundowany w ramach *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (część C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym)*. Przeznaczony jest dla chorych na raka nerkowokomórkowego, którzy nie zostali objęci *Programem lekowym leczenia raka nerki*.

Pozostałe leki (bewacyzumab, temsyrolimus) nie są obecnie finansowane ze środków publicznych ze względu, iż uzyskały negatywną rekomendację AOTM. Z kolei pazopanib pomimo, że uzyskał pozytywną rekomendację AOTM do tej pory (na dzień 14 grudnia 2012 roku) nie został objęty refundacją. Ponadto, ze względu na znaczący koszt terapii można przyjąć, że brak refundacji tych leków z budżetu płatnika publicznego jest równoznaczny z brakiem ich stosowania (poza jednostkowymi przypadkami).

## **2.2. Interwencja**

Torisel<sup>®</sup> został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej 19 listopada 2007 roku. Podmiotem odpowiedzialnym i wytwórcą preparatu jest firma Pfizer Polska Sp. z o.o. Lek dostępny jest w postaci koncentratu i rozcieńczalnika do sporządzenia roztworu do infuzji.

Ze względu na fakt, że zaawansowany rak nerkowokomórkowy jest traktowany jako choroba rzadka, preparat Torisel<sup>®</sup> w dniu 6 kwietnia 2006 roku uznano za „lek sierocy”, czyli taki, który stosowany jest u mniej niż 5 na 10 tysięcy osób.

## **2.3. Wybór komparatorów**

Zgodnie z treścią *Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r.* należy wykonać porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną. W sytuacji, kiedy nie istnieje ani jedna technologia

opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.

Na podstawie analizy wytycznych i rekomendacji światowych stwierdzono, iż lekiem zalecanym w I rzucie leczenia 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 *Programu lekowego leczenia raka nerki* 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 *Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.* (część C. *Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym*), 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 (terapia temsyrolimusem nie jest refundowana).

Pazopanib otrzymał pozytywną rekomendację Prezesa AOTM w I i II linii leczenia. Nie zawężono tej rekomendacji do żadnego z rokowań. Jednak na podstawie zagranicznych i polskich wytycznych, a także faktu, że we wspomnianej rekomendacji odwołano się do badań porównujących pazopanib z sunitynibem i sorafenibem, należy wnioskować, że rozpatrywano tę interwencję u chorych z rokowaniem korzystnym lub pośrednim.

Na podstawie przedstawionej powyżej analizy stwierdzono, że potencjalnym komparatorem dla temsyrolimusu w zdefiniowanej populacji docelowej (chorzy z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym z niekorzystnym rokowaniem,

wcześniej nie leczeni), stanowiącym aktualną praktykę kliniczną i refundowanym ze środków publicznych jest interferon alfa (w tym również jego podtypy interferon alfa-2a i interferon alfa-2b).

## 2.4. Komparator

Obecnie na rynku dostępne są 4 preparaty zawierające substancję czynną interferon alfa lub jego podtypy – interferon alfa-2a lub interferon alfa-2b:

- **Alfaferone**<sup>®</sup> – substancją czynną jest interferon alfa;
- **Roferon A**<sup>®</sup> – substancja czynna jest interferon alfa-2a;
- **Intron A**<sup>®</sup> – substancją czynną jest interferon alfa-2b;
- **Multiferon**<sup>®</sup> – substancją czynną jest interferon alfa.

Wśród wymienionych powyżej preparatów ostatni nie jest finansowany ze środków publicznych w leczeniu nowotworów złośliwych nerki.

## 3. Analiza kliniczna

Przegląd systematyczny został wykonany zgodnie z Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM) opublikowanymi Zarządzeniem Nr 1/2010 Prezesa AOTM z dnia 4 stycznia 2010 r., *Rozporządzeniem 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 o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu oraz zasadami przedstawionymi w „Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions”, wersja 5.1.0.*

W celu odnalezienia publikacji spełniających kryteria włączenia przeszukano trzy główne bazy informacji medycznej (Medline, Embase i Cochrane Library), jak również bazę Centre for Reviews and Dissemination (CRD) oraz rejestry badań klinicznych: National Institutes of Health i Current Controlled Trials Register.

Strategia została opracowana w celu odnalezienia badań bezpośrednio porównujących temsyrolimus z potencjalnym komparatorem.

Ostatecznie w wyniku selekcji pełnych tekstów z baz Medline, Embase i Cochrane Library do analizy włączono 1 badanie randomizowane, prospektywne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu z interferonem alfa-2a (*Hudes 2007*) oraz dodatkowe 5 publikacji dotyczących tego badania:

- *Bellmunt 2008* – publikacja oceniająca bezpieczeństwo związane bezpośrednio ze stosowaniem danej technologii;
- *Yang 2010* – publikacja analizująca jakość życia chorych;
- *Zbrozek 2010* – publikacja, w której obliczano lata życia skorygowane o jakość;
- *De Souza 2007* – publikacja dostępna w formie abstraktu, w której podano zaktualizowane wyniki dla dłuższego okres obserwacji po zakończeniu leczenia w badaniu *Hudes 2007*;
- *Lee 2012* – publikacja, w której przedstawiono najnowsze dane dla badania *Hudes 2007*.

Podczas przeszukiwania baz informacji medycznej odnaleziono 7 publikacji opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012*, *Coppin 2008*, *Coopin 2011a*, *Coppin 2011b*, *Thompson 2010*, *Delea 2012* oraz *Mills 2009*.

W dodatkowej ocenie profilu bezpieczeństwa wykorzystano także dane uzyskane z okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUR, ang. *Periodic Safety Update Report*), *Charakterystyki Produktu Leczniczego Torisel®*, danych ze strony FDA (ang. *Food and Drug Administration*) oraz Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization*).

### 3.1. Ocena skuteczności

Na podstawie danych z badania *Hudes 2007* wykazano, że **temsyrolimus wydłuża całkowite przeżycie (OS) o 3,6 miesiąca** (MD=3,60, 95% CI: 1,15; 6,05) oraz **zmniejsza ryzyko zgonu o 27%** (HR=0,73, 95% CI: 0,58; 0,92) względem wyników uzyskanych w grupie leczonej interferonem alfa-2a. Ponadto, terapia temsyrolimusem **powoduje wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) ocenianego przez badacza o 1,9 miesiąca** (MD=1,90, 95% CI:



1,09; 2,71) oraz **według niezależnego komitetu badawczego o 2,4 miesiąca** (MD=2,40, 95% CI: 0,66; 4,14). Dodatkowo w badaniu *Hudes 2007* badano **czas do niepowodzenia leczenia, który był dłuższy w grupie badanej o 1,9 miesiąca** w porównaniu z grupą kontrolną (MD=1,90; 95% CI: 1,68; 2,12) oraz **korzyść kliniczną, która została zaobserwowana u większej liczby chorych leczonych temsyrolimusem niż interferonem alfa-2a** (OR=2,56, 95% CI: 1,51; 4,36). Jedynie w przypadku obiektywnej odpowiedzi na leczenie nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między interwencją badaną a kontrolną (OR=2,03, 95% CI: 0,82; 5,02).

Ponadto wyniki hazardu względnego dla OS i PFS podano w publikacji *De Souza 2007*. Na ich podstawie stwierdzono, iż **interwencja badana 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) w porównaniu do interferonu alfa-2a.

Na podstawie wyników najnowszej publikacji *Lee 2012* uznano, że szansa wystąpienia jednego zgonu w okresie obserwacji wynoszącym 17,9 miesięcy (mediana) w grupie badanej jest 1,11 razy większa niż w grupie leczonej interferonem alfa-2a (różnica ta nie jest istotna statystycznie). Z kolei szansa wystąpienia progresji choroby w grupie badanej stanowi 76% tej szansy w grupie przyjmującej interferon alfa-2a (różnica również nie jest istotna statystycznie). Natomiast na podstawie wyników hazardu względnego dla OS i PFS stwierdzono, że **temsyrolimus zmniejsza ryzyko zgonu o 24%** (HR=0,76, 95% CI: 0,60; 0,95) oraz **progresji choroby 30%** (HR=0,70; 95% CI: 0,58; 0,86) w porównaniu do grupy leczonej za pomocą interferonu alfa-2a.

Dodatkowo, w publikacji *Lee 2012* zaobserwowano, że wzrost poziomu cholesterolu wpływa na przeżycie całkowite (OS). Z kolei wzrost poziomu trójglicerydów i glukozy nie ma wpływu na ten parametr u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Wykazano również, że zastosowanie terapii za pomocą temsyrolimusu powoduje istotne statystycznie zwiększenie poziomu cholesterolu względem wartości początkowej. Pomimo tego faktu wykazano, że leczenie temsyrolimusem, uwzględniając zmiany w poziomie cholesterolu w trakcie trwania

badania oraz wartości początkowej cholesterolu, nie jest związane z dodatkową korzyścią kliniczną w postaci wydłużenia przeżycia całkowitego.

W publikacji *Yang 2010* przedstawiono wyniki dotyczące jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) pacjentów w grupach: temsyrolimusu i interferonu alfa. Jakość życia wyznaczano za pomocą dwóch metod: kwestionariusza EQ-5D i skali VAS. Za pomocą kwestionariusza EQ-5D obliczono, że **jakość życia wśród chorych stosujących temsyrolimus jest o 0,10 wyższa** niż dla pacjentów leczonych interferonem alfa-2a. Różnica ta jest istotna statystycznie ( $p=0,0279$ ). **Jakość życia, oceniana za pomocą skali VAS, dla grupy temsyrolimusu jest o 6,60 wyższa** niż dla grupy interferon alfa-2a. Różnica ta jest statystycznie istotna ( $p=0,0095$ ).

W publikacji *Zbrozek 2010* obliczono **QALY** (ang. *quality-adjusted life year* – lata życia skorygowane o jakość), które u chorych **w grupie badanej wyniosło 7 miesięcy**, natomiast **w grupie interferonu alfa-2a – 5,6 miesiąca**.

W odnalezionych 7 publikacjach opisujących 5 przeglądów systematycznych: *Gomez-Fernandez 2012*, *Coppin 2008*, *Coppin 2011a*, *Coppin 2011b*, *Thompson 2010*, *Delea 2012* oraz *Mills 2009* zawarto wyniki skuteczności i/lub bezpieczeństwa dla temsyrolimusu stosowanego w leczeniu raka nerkowokomórkowego u chorych z niekorzystnym rokowaniem. Wyniki przedstawione w tych opracowaniach są zgodne z tymi znajdującymi się w niniejszej analizie. W przeglądach analizowano wyniki z badania *Hudes 2007*.

### 3.2. Ocena bezpieczeństwa

W badaniu *Hudes 2007* analizowano występowanie wszystkich działań niepożądanych bez względu na stosowaną terapię. Do działań niepożądanych w dowolnym stopniu nasilenia, które występowały istotnie statystycznie częściej w grupie temsyrolimusu, należały: wysypka; ból; hiperlipidemia; infekcje; obrzęk obwodowy; hiperglikemia; kaszel; hipercholesterolemia; gorączka oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Natomiast w grupie otrzymującej interferonu alfa-2a statystycznie istotnie częściej występowały astenia; anoreksja; wymioty; dreszcze i leukopenia.

Do działań niepożądanych w stopniu III i IV, które istotnie statystycznie częściej występowały w grupie temsyrolimusu należały wysypka i hiperglikemia, a w grupie interferonu alfa-2a: leukopenia i astenia.

W publikacji *Bellmunt 2008* przedstawiono wyniki częstości występowania działań niepożądanych związanych bezpośrednio ze stosowanym leczeniem. Istotnie statystycznie częściej w grupie leczonej temsyrolimusem, w dowolnym stopniu nasilenia zaobserwowano: hipertriglicydemię, hipercholesteremię, hiperglikemię, hipofosfatemię, anemię, podniesiony poziom kreatyniny, wysypkę i trądzik. W grupie otrzymującej interferon alfa-2a stwierdzono, iż istotnie statystycznie częściej wystąpiła leukopenia.

Natomiast analizując działania niepożądane związane ze stosowanym leczeniem w stopniu III i IV wykazano, iż w grupie temsyrolimusu istotnie statystycznie częściej wystąpiła hiperglikemia, a w grupie interferon alfa-2a leukopenia i astenia.

Na podstawie analizy wyników dotyczących powodów wcześniejszego zakończenia leczenia stwierdzono, że w grupie z interferonem alfa-2a więcej chorych zakończyło terapię z przyczyn innych niż progresja choroby w porównaniu do chorych otrzymujących temsyrolimus. U pacjentów leczonych interferonem alfa-2a istotnie statystycznie częściej przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych oraz znaczącego pogorszenia, natomiast w grupie z temsyrolimusem z powodu progresji choroby.

### **3.3. Wnioski**

W wyniku porównawczej analizy skuteczności temsyrolimusu i interferonu alfa-2a wykonanej na podstawie badania *Hudes 2007* i publikacji *De Souza 2007*, *Yang 2010*, *Zbrozek 2010* oraz *Lee 2012* wykazano, iż w grupie leczonej temsyrolimusem zanotowano lepsze wyniki w: przeżyciu całkowitym (OS, ang. *overall survival*), czasie wolnym od progresji choroby (PFS, ang. *progression-free survival*) ocenianym zarówno przez badacza jak i przez niezależny komitet badawczy, czasie do niepowodzenia leczenia (TTF, ang. *time to treatment failure*), korzyści klinicznej (CBR, ang. *clinical benefit rate*), jakości życia (QoL, ang. *quality of life*) i latach skorygowanych o jakość życia (QALY, ang. *quality-adjusted life year*).

W przypadku porównania profilu bezpieczeństwa obu leków w badaniu *Hudes 2007* i publikacji *Bellmunt 2008* zaobserwowano częstsze występowanie działań niepożądanych w grupie temsyrolimusu niezależnie od stopnia ich nasilenia. Natomiast uwzględniając działania niepożądane w III i IV stopniu nasilenia stwierdzono, iż temsyrolimus wywołuje mniej działań niepożądanych. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż w chorobach nowotworowych działania niepożądane stanowią nieodzowny element terapii, a kluczowym celem leczenia jest przedłużenie życia pacjenta oraz opóźnienie postępu choroby.

Ze względu, iż temsyrolimus jest jedyną technologią medyczną o potwierdzonej skuteczności w leczeniu chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego o niekorzystnym rokowaniu zasadne jest finansowanie tego leku ze środków publicznych w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

#### **4. Analiza ekonomiczna**

Analiza została przygotowana w celu dokonania oceny opłacalności stosowania temsyrolimusu - nazwa handlowa Torisel® - w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego - RCC (ang. *renal cell carcinoma*) u chorych wcześniej nieleczonych (w pierwszej linii chemioterapii) z niekorzystnym rokowaniem, w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

Analiza ekonomiczna została wykonana z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (dalej nazywanego płatnikiem publicznym – zgodnie z *Ustawą z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych* podmiotem zobowiązanym do finansowania świadczeń ze środków publicznych jest płatnik publiczny, czyli Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz z perspektywy poszerzonej obejmującej oprócz perspektywy płatnika publicznego dodatkowo perspektywę świadczeniobiorcy (dalej nazywanego pacjentem), w dożywotnim horyzoncie czasowym. Ponieważ średnia

długość życia pacjentów jest krótsza niż jeden rok, nie przeprowadzono dyskontowania otrzymanych wyników ani efektów zdrowotnych.

[REDACTED]

#### 4.1. Ocena wyników zdrowotnych

Ocena efektów zdrowotnych została oparta na analizie skuteczności i bezpieczeństwa. Do analizy klinicznej włączono jedno badanie kliniczne porównujące skuteczność i bezpieczeństwo stosowania temsyrolimusu dożylnego z interferonem alfa-2a podawanym podskórnym (*Hudes 2007*) oraz 5 publikacji, które stanowią opracowania tego badania. Ocena skuteczności klinicznej oraz profilu bezpieczeństwa rozważanych terapii została wykonana w oparciu o wspomniane badanie kliniczne oraz publikację *Zbrozek 2010*.

Wykazano, że zastosowanie temsyrolimusu zamiast interferonu alfa-2a generuje dodatkowe efekty dla pacjenta pod względem przeżycia całkowitego oraz jakości życia. Chorzy zyskali średnio 1,9 miesiąca życia oraz 1,4 miesiąca życia w pełnym zdrowiu. Dane te przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 1.**  
**Efekty zdrowotne różniące terapie temsirolimusem i interferonem alfa-2a, uwzględnione w analizie ekonomicznej**

	OS (miesiące)			QALY (miesiące)		
	Wartość	95% CI		Wartość	95% CI	
		Dolna wartość	Górna wartość		Dolna wartość	Górna wartość
<b>Temsirolimus</b>	10,8	10,0	11,6	7,0	6,4	7,6
<b>Interferon alfa-2a</b>	8,9	8,1	9,7	5,6	5,0	6,2
<b>Temsirolimus vs interferon alfa-2a</b>	1,9	0,7	3,1	1,4	0,5	2,3

Źródło: opracowanie własne

Należy zauważyć, że w analizie efektywności klinicznej wykazano różnice pomiędzy rozważanymi technologiami również pod względem innych punktów końcowych. Jednakże ze względu, iż pozostałe punkty końcowe są surogatami, nie uwzględniano ich w analizie ekonomicznej.

## 4.2. Technika analityczna

Biorąc pod uwagę przedstawione wyżej efekty kliniczne przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA – ang. *cost-utility analysis*) oraz analizę kosztów-efektywności (CEA – ang. *cost-effectiveness analysis*). Ponadto, zgodnie z Wytycznymi AOTM, zastosowano również technikę kosztów-konsekwencji (CCA – ang. *cost-consequences analysis*).

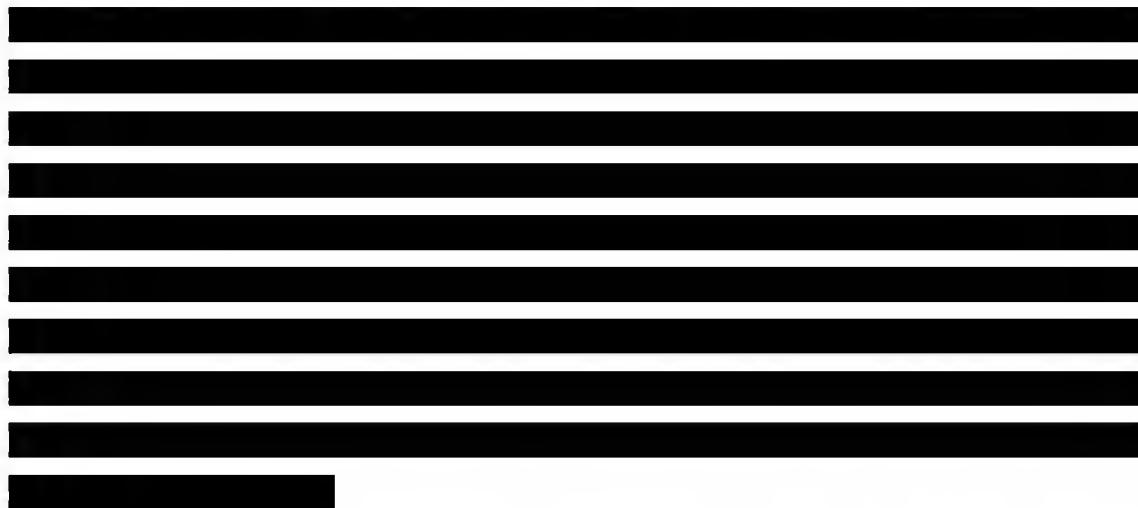
## 4.3. Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty odpowiadające zasobom zużywanym podczas stosowania poszczególnych terapii w praktyce klinicznej. Do oceny kosztów przyjęto dożywotni horyzont czasowy i perspektywę poszerzoną oraz perspektywę płatnika publicznego. Brano pod uwagę koszty medyczne bezpośrednio, różniące oceniane technologie medyczne. Koszty różniące określono jako koszty całkowite pomniejszone o koszty wspólne dla ocenianych technologii. Uznano, że koszty pośrednie oraz wszelkie ograniczenia w życiu codziennym i zawodowym związane

są wyłącznie z chorobą nowotworową i należą do kategorii kosztów wspólnych, w związku z czym nie brano ich pod uwagę. Na koszty całkowite związane z leczeniem zaawansowanego RCC składają się:

- koszt leku;
- koszt podania leku;
- koszt monitorowania leczenia;
- koszt leczenia działań niepożądanych;
- koszt opieki paliatywnej.

Do wyznaczenia **kosztu temsyrolimusu i interferonu alfa-2a** konieczne było określenie dawkowania obydwu substancji. Schematy dawkowania wymienionych leków zostały określone na podstawie badania *Hudes 2007*. Podane tam parametry uwzględniają modyfikacje dawek związane z tolerancją leku i dostosowaniem leczenia do reakcji chorego. Średnia dawka temsyrolimusu wyniosła 23,1 mg tygodniowo, natomiast mediana długości leczenia wynosiła 17 tygodni. Z kolei średnia dawka interferonu alfa-2a wynosiła 30,2 mln j.m. tygodniowo, a mediana długości jego podawania wynosiła 8 tygodni.



Z kolei interferon alfa-2a jest obecnie na podstawie *Wykazu leków stosowanych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym na dzień 1 listopada 2012 r.*, regulowanego *Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w*

spawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2012 r. Obliczono cenę hurtową brutto za 1 mln. j.m. substancji w wysokości 17,95 PLN.

Wyznaczono również **koszt podania porównywanych leków**. W analizie uwzględniono sytuację, w której temsyrolimus jest podawany w ramach hospitalizacji 1-dniowej w ramach programu. Koszt tego świadczenia określono na podstawie Zarządzenia Nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) oraz Informatorów o umowach Wojewódzkich Oddziałów Narodowego Funduszu Zdrowia w całej Polsce - zakładając, że wartości te będą obowiązywały także dla programów lekowych. Koszt ten wynosi 468 PLN. Chory korzysta z hospitalizacji w trybie 1 dniowym przez 17 tygodni (raz w tygodniu). Przyjęto również, że podanie interferonu alfa-2a może się odbywać w ramach wizyty ambulatoryjnej, której koszt określono jako 102 PLN (na podstawie Zarządzenia Nr 68/2011/DGL prezesa NFZ z dnia 18 października 2011 roku oraz Informatora o umowach NFZ). Przyjęto, że w czasie 8-tygodni leczenia lek ten jest podawany 3 razy w tygodniu.

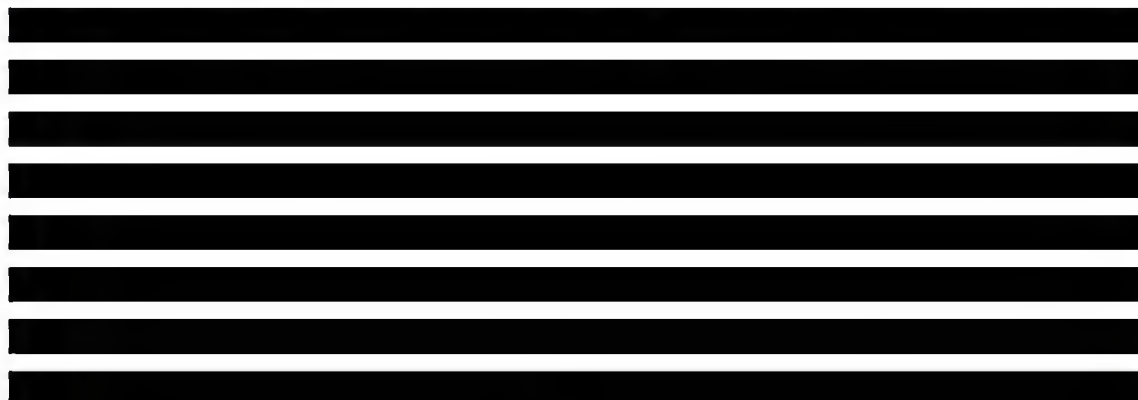
W analizie uwzględniono również **koszt monitorowania leczenia**, na który składa się koszt związany z okresową oceną skuteczności i bezpieczeństwa terapii. W przypadku Programu lekowego leczenia raka nerki, monitorowanie jest rozliczane w ramach rocznego ryczału za diagnostykę w tym programie. Koszt monitorowania leczenia temsyrolimusem obliczono na podstawie Zarządzenia Nr 66/2012/DGL prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. oraz Informatora o umowach zawartych przez Oddziały Wojewódzkie NFZ, uwzględniając średni czas leczenia wynoszący 17 tygodni oraz przyjmując, że wartość rocznego ryczału w Programie lekowym leczenia temsyrolimusem 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, zgodnie z Zarządzeniem nr 26/2012/DGL prezesa NFZ z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie



szpitalne w zakresie chemioterapii. W analizie, uwzględniając średni czas leczenia interferonem wynoszący 8 tygodni, przyjęto, że świadczenie to wykonywane jest jeden raz.

Wyznaczono również **koszty leczenia działań niepożądanych**. Uwzględniono jedynie działania niepożądane stopnia 3. lub 4., dla których (na podstawie publikacji *Hudes 2007*) stwierdzono istotne statystycznie różnice pomiędzy ocenianymi technologiami. Do zdarzeń tych należały: astenia, wysypka, obrzęk obwodowy, hiperglikemia, leukopenia. W dalszej analizie pominięto wpływ astenii na koszty terapii, gdyż uznano ją za działanie niepożądane nie podlegające leczeniu farmakologicznemu. W przypadku kosztów leczenia pozostałych działań niepożądanych wykorzystano wyniki dotyczące bezpieczeństwa porównywanych technologii oraz wyznaczono koszty leczenia poszczególnych niepożądanych stanów zdrowia.

Na **koszt opieki paliatywnej** składają się koszty leków przeciwbólowych oraz koszty świadczeń wykonywanych w poradni medycyny paliatywnej. Koszty leków przeciwbólowych w leczeniu paliatywnym zostały określone na podstawie polskiej edycji raportu EACP (ang. *European Association for Palliative Care*, Europejskie Stowarzyszenie Opieki Paliatywnej). Z kolei na podstawie publikacji *Łuczak 2002* przyjęto, że chory korzysta z około 2 wizyt w poradni medycyny paliatywnej w miesiącu. Jednorazowy koszt wizyty został wyznaczony na podstawie *Informatorów o umowach NFZ*. Przyjęto, że różnice pomiędzy porównywanymi technologiami w kosztach związanych z opieką paliatywną ujawniają się jedynie ze względu na różnicę w długości przeżycia całkowitego chorych w obydwu grupach.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

#### 4.4. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

---

## 5. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Analiza wpływu na budżet płatnika została przeprowadzona z perspektywy poszerzonej płatnika publicznego i pacjenta. Należy jednak zauważyć, iż poziom współpłacenia pacjenta jest znikomy w porównaniu do kosztów całkowitych terapii i związany z leczeniem niektórych działań niepożądanych.

Horyzont czasowy analizy będzie obejmował 2 lata zgodnie z Wytycznymi AOTM oraz treścią art. 11 ust. 3 pkt. 3 *Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych*, który nakazuje wydać pierwszą decyzję refundacyjną na okres dwóch lat.

### 5.1. Populacja

Analizując dane z rejestru Centrum Onkologii stwierdzono, że zapadalność na raka nerkowokomórkowego w latach 1999-2009 wzrosła z 3 520 osób w pierwszym roku do 4 599 osób w roku ostatnim. Na podstawie tych danych oraz przy użyciu metody regresji oszacowano oczekiwaną liczbę noworozpoznanych chorych na RCC w latach 2012-2015 w trzech wariantach: minimalnym, prawdopodobnym i maksymalnym. Dane te zebrano w poniższej tabeli.

**Tabela 2.**  
**Prognozowana zapadalność na raka nerkowokomórkowego w Polsce w latach 2012-2015**

Liczba nowozdiagnozowanych chorych	2012	2013	2014	2015
Wariant minimalny	4 620	4 846	5 086	5 343
Wariant prawdopodobny	5 215	5 536	5 885	6 263
Wariant maksymalny	5 810	6 226	6 684	7 183

Źródło: opracowanie własne

W oparciu o publikacje *Wysocki 2009, Krzakowski 2007, Szczylik 2010* określono odsetek chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym. Oceniono, że u 30% chorych na raka nerkowokomórkowego w chwili rozpoznania stwierdza się zaawansowanego RCC. Ponadto, zaawansowany RCC występuje u 30% chorych, u których wykonano pierwotną nefrektomię. Uznano, że do wykonania pierwotnej nefrektomii kwalifikują się nowozdiagnozowaną chorzy, u których nie stwierdzono zaawansowanego RCC. Oznacza to, że zaawansowane stadium raka nerkowokomórkowego jest diagnozowane dodatkowo u 21% chorych noworozpoznanych (u których po pierwotnej nefrektomii doszło do nawrotu choroby i jej uogólnienia).

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

--	--	--	--

[REDACTED]

Należy jednak zauważyć, że wyżej wymieniona populacja kwalifikująca się do leczenia temsyrolimusem, nie jest równoważna populacji rzeczywiście leczonej, która to populacja zależy od bardzo wielu czynników i w związku z tym jest trudna do określenia. Można się spodziewać, że liczba chorych włączana do *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*, kwalifikowana do leczenia temsyrolimusem (a zatem liczba pacjentów, którzy zamiast obecnej terapii interferonem alfa otrzymają temsyrolimus), będzie stanowić część populacji potencjalnie kwalifikującej się do leczenia [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 5.2. Scenariusze porównywane

W ramach analizy wpływu na budżet płatnika rozważone zostały dwa scenariusze: „istniejący” oraz „nowy”.

W scenariuszu „istniejącym” uwzględniono sytuację, w której temsyrolimus nie jest finansowany z budżetu płatnika publicznego, a wszyscy chorzy z populacji docelowej leczeni są z zastosowaniem interferonu alfa-2a. W scenariuszu „nowym” wzięto natomiast pod uwagę sytuację, w której temsyrolimus jest refundowany w ramach *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

W każdym ze scenariuszy rozpatrywano 3 warianty: minimalny, prawdopodobny i maksymalny, które uwzględniają różne możliwe realizacje stanów rzeczywistych dotyczących zapadalności na raka nerkowokomórkowego od marca 2013 roku do lutego 2015 roku, wyznaczone jako wartość prognozy oraz granice 95% przedziału ufności dla tego oszacowania. Analizę przedstawiono w oparciu porównania między odpowiadającymi sobie wariantami.

## 5.3. Wydatki budżetowe

Na podstawie określonej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia oraz kosztów poszczególnych technologii medycznych, wyznaczono wydatki budżetowe płatnika. Wydatki te różnią się w zależności od przyjętej perspektywy, scenariusza oraz wariantu.

Wydatki w perspektywie poszerzonej, a więc ponoszone łącznie przez płatnika publicznego i pacjenta, w scenariuszu „istniejącym” w trzech wariantach przedstawiono w tabeli.

[Redacted]

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

[Redacted]

Wyznaczono również koszty ponoszone wspólnie przez NFZ i pacjenta w scenariuszu „nowym”, w trzech wariantach. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

[Redacted]

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

[Redacted]

Wyznaczono również koszty ponoszone wspólnie przez NFZ i pacjenta w scenariuszu „nowym”, w trzech wariantach dla opcji z uwzględnieniem RSS. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wydatki w perspektywie płatnika publicznego, w scenariuszu „istniejącym” w trzech wariantach przedstawiono w tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

Wyznaczono również koszty ponoszone tylko przez NFZ w scenariuszu „nowym” w trzech wariantach. Przedstawiono je w poniższej tabeli.

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[REDACTED]

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

[REDACTED]

#### 5.4. Przedstawienie wyników

Na podstawie kosztów terapii w scenariuszach „istniejącym” oraz „nowym” wyznaczono wysokość kosztu inkrementalnego, jaki ponoszony jest przez płatnika publicznego i pacjenta (perspektywa poszerzona) oraz płatnika (perspektywa płatnika publicznego) w przypadku wprowadzenia *Programu lekowego leczenia temsyrolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu*.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

## 5.5. Analiza racjonalizacyjna

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

## 5.6. Aspekty organizacyjne, etyczne i społeczne

Pozytywna decyzja refundacyjna odnośnie do temsyrolimusu dotyczy chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego wcześniej nieleczonych z niekorzystnym rokowaniem. [REDACTED]

[REDACTED] Najprawdopodobniej w pierwszych latach trwania programu lekowego obejmującego temsyrolimus nie wszyscy nowodiagnozowani chorzy będą mieli dostęp do leczenia z użyciem tej technologii medycznej. [REDACTED]

[REDACTED] Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że obecnie pacjenci nie mają dostępu do nowoczesnego leczenia o udowodnionej skuteczności, wprowadzenie programu lekowego obejmującego leczenie temsyrolimusem umożliwiłoby chorym dostęp do takiej terapii.

Do korzyści związanych z finansowaniem temsyrolimusu ze środków publicznych zaliczyć należy wydłużenie przeżycia całkowitego, zmniejszenie ryzyka zgonu oraz wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby, przy jednoczesnej poprawie jakości życia pacjentów.

Osoby znajdujące się w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej często wymagają opieki ze strony rodziny lub opiekunów, którzy niejednokrotnie zobowiązani są rezygnować z pełnionych przez siebie funkcji społecznych i zawodowych. Pojawianie się terapii pozwalającej na opóźnienie postępu choroby ma zatem korzystny wpływ nie tylko dla samych chorych, ale również dla osób zajmujących się nimi.

Analizując wpływ rozpoczęcia terapii temsyrolimusem na całkowite koszty leczenia raka nerkowokomórkowego zauważyć należy, że objęcie refundacją tego preparatu nie niesie ze sobą dających się zidentyfikować pozytywnych skutków ekonomicznych. Wiąże się to z faktem, że terapia skierowana jest do wąskiej grupy osób z zaawansowaną chorobą nowotworową. Zatem populacja objęta programem leczenia temsyrolimusem jest populacją, która nie może generować pozytywnych skutków ekonomicznych, a wręcz przeciwnie – wymaga ponoszenia nakładów finansowych związanych z prowadzeniem intensywnej opieki nad chorymi, w tym opieki szpitalnej. Nakłady te stanowią obciążenie dla płatnika publicznego.