



## Opinia nr 148/2020

z dnia 4 listopada 2020 r.

### Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

#### w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Torisel (temsylolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, biorąc pod uwagę kryteria, o których mowa w art. 12 pkt 3-6 oraz pkt 8-10 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357 z późn. zm.) **opiniuje pozytywnie** zasadność finansowania ze środków publicznych leku Torisel (temsylolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych.

#### Uzasadnienie opinii

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych leku Torisel (temsylolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64).

Pod uwagę wzięto fakt, że analizowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku (tj. rak nerkowokomórkowy), aczkolwiek w odniesieniu do pacjenta, którego dotyczy zlecenie brak jest jednoznacznej informacji, czy występują u niego co najmniej trzy prognostyczne czynniki ryzyka.

Uwzględniono również wyniki analizy klinicznej przeprowadzonej w oparciu o dwa retrospektywne badania dotyczące: oceny skuteczności temsylolimusu w I linii leczenia u chorych z niejasnokomórkowym rakiem nerki - nccRCC (Lee2018) oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa temsylolimusu u uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym/nawrotowym nccRCC (Lee2019). W badaniu Lee 2018 przedstawiono wyniki dla subpopulacji chorych z chromofobowym rakiem nerki (n=11). U jednego z pacjentów zaobserwowano całkowitą odpowiedź na leczenie. Mediana OS w tej subpopulacji wynosiła: 34 miesiące (95% CI: 16,2 - 41,2), a mediana PFS: 13 miesięcy (95% CI: 3,6 - 23,6). W badaniu Lee 2019 oceniono wyniki skuteczności u 35 pacjentów z populacji ogólnej (do badania włączono 13 chorych z chromofobowym rakiem nerki). Uzyskano ORR na poziomie 11% oraz mediany PFS i OS odpowiednio: 7,6 miesiąca (95% CI: 5,0-10,2) oraz 17,6 miesiąca (95% CI: 0-39,1). Wyniki dla subpopulacji pacjentów z różnymi podtypami raka niejasnokomórkowego nie różniły się istotnie statystycznie.



Uwzględniając wytyczne kliniczne, za potencjalne technologie alternatywne uznano sunitynib i pazopanib. Nie jest jednak pewne, czy analizowany pacjent mógłby zastosować takie leczenie ze względu na towarzyszące nadciśnienie tętnicze. Jednocześnie leki te są dostępne w ramach programu lekowego, ale dla chorych z jasnokomórkowym typem raka nerki.

Ponadto wzięto pod uwagę fakt, że chory nie spełnia też kryteriów kwalifikacji do leczenia temsyrolimusem w aktualnie finansowanym programie lekowym. Wszystkie powyższe przesłanki wskazują na zasadność finansowania leczenia w ramach RDTL.

Wobec ocenionej liczby zleceń dot. zasadności finansowania leków stosowanych w programie w leczeniu raka nerki w trybie RDTL wartym rozważenia jest zweryfikowanie opisu programu lekowego dotyczącego leczenia raka nerki, w zakresie kryteriów włączenia do programu dotyczących typu histologicznego raka, które ograniczają możliwość zastosowania większości terapii w programie do typu jasnokomórkowego raka nerki.

### **Przedmiot zlecenia**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy sporządzenia przez Agencję opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Torisel (temsyrolimus), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu, ampułka 30 mg, we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, na podstawie art. 47f ust. 1 lub 2 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.).

### **Problem zdrowotny i istotność stanu klinicznego**

Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma, RCC) jest nowotworem złośliwym wywodzącym się w większości przypadków z nabłonka cewek krętych bliższych, a bardzo rzadko z innych struktur nerki. Jest trzecim pod względem zachorowalności nowotworem złośliwym układu narządów moczowo-płciowych i stanowi około 80–90% wszystkich guzów nerek.

Podział RCC uzależniony jest od morfologii, uwarunkowań genetycznych oraz rodzaju komórek, z których się wywodzi. Zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżnia się 3 główne typy histologiczne raka nerki:

- typ jasnokomórkowy (80-90% przypadków);
- typ brodawkowaty (10-15% przypadków), obejmuje dodatkowo 2 podtypy: podtyp 1 oraz charakteryzujący się gorszym rokowaniem podtyp 2;
- typ chromofobny (4-5% przypadków).

Inne typy RCC, stanowiące <1% przypadków, to charakteryzujące się złym rokowaniem: rak wywodzący się z cewki zbiorczej (Belliniego) i rak rdzeniasty.

Nowotwory nerki stanowią około 3% nowotworów u ludzi dorosłych. Jego największą częstość odnotowuje się w Europie Zachodniej i w Stanach Zjednoczonych. Rak nerkowokomórkowy jest najczęstszym typem litego nowotworu (ok. 90% wszystkich nowotworów złośliwych nerki). RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet. Najczęściej rozwija się u osób po 40 r.ż., średni wiek pacjentów w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat, chociaż może dotyczyć również małych dzieci, w wieku nawet 6 miesięcy.

W 2017 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych wśród mężczyzn i 2,5% wśród kobiet.

Na rokowanie u chorych z RCC wpływają czynniki:

- anatomiczne (uwzględniane w ocenie stopnia zaawansowania wg systemu TNM);
- histologiczne (stopień złośliwości wg Fuhrman, podtyp raka, różnicowanie mięsakowate, martwica nowotworu oraz naciekanie układu kanalików zbiorczych);
- kliniczne (stan ogólny chorego, obecność miejscowych objawów klinicznych, wyniszczenie, niedokrwistość i liczba płytek krwi);
- molekularne (m.in. anhydraza węglanowa IX, śródbłonkowo-naczyniowy czynnik wzrostu (ang. vascular endothelial growth factor, VEGF)).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko <20%. W badaniu EURO CARE-4 odsetek przeżyć 5-letnich wśród chorych na RCC rozpoznanego w latach 1995–1999 wyniósł w Polsce 53,8% (dane obejmowały tylko 6% zachorowań), a średnia w krajach europejskich miała wartość 58%. W USA odsetek przeżyć 5-letnich w zależności od stopnia zaawansowania u chorych na RCC rozpoznanego w latach 2001-2002 wyniósł: I – 80,9%; II – 73,7%; III – 53,3%; IV – 8,2%.

### **Alternatywne technologie medyczne**

Biorąc pod uwagę, iż zlecenie MZ dotyczy ratunkowego dostępu do technologii lekowej (RDTL) założono, że zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych.

Uwzględniając powyższe oraz wytyczne kliniczne uznano, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej refundowanej w Polsce w ocenianym wskazaniu.

Wskazane w rekomendacjach klinicznych substancje tj. sunitynib i pazopanib wymagają ostrożności przy stosowaniu ich u chorych z nadciśnieniem tętniczym, wobec tego nie jest pewne, czy analizowany pacjent mógłby takie leczenie zastosować. Jednocześnie, zgodnie z informacjami ze zlecenia MZ, chory nie kwalifikuje się do programu lekowego.

### **Opis wnioskowanej technologii medycznej**

Produkt leczniczy Torisel zawiera substancją czynną - temsyrolimus, który jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (ang. mammalian target of rapamycin).

Temsyrolimus wiąże wewnątrzkomórkowe białko (FKBP-12), zaś powstały w ten sposób kompleks wiąże i hamuje aktywność kinazy mTOR, kontrolującej podział komórek. In vitro, przy wysokim stężeniu (10-20  $\mu\text{M}$ ) i nieobecności FKBP-12 temsyrolimus może wiązać i hamować mTOR. Zaobserwowano dwufazową odpowiedź na dawkę hamowania wzrostu komórek. Wysokie stężenie powoduje całkowite zahamowanie wzrostu komórek in vitro, podczas gdy hamowanie za pośrednictwem kompleksu FKBP-12/temsyrolimus powoduje ograniczenie rozrostu komórek o ok. 50%. Hamowanie aktywności mTOR powoduje zahamowanie wzrostu komórek nowotworowych w fazie G1 przy stężeniu nanomolarnym oraz zatrzymanie wzrostu przy stężeniu mikromolarnym, wynikające z selektywnego przzerwania procesu translacji białek regulujących cykl komórkowy, takich jak cykliny typu D, c-myc i dekarboksylaza ornitynowa. Zahamowanie aktywności mTOR blokuje jej zdolność fosforylowania, a przez to kontrolowania aktywności czynników translacji białek (4E-BP1 i S6K, oba poniżej mTOR w kaskadzie P13 kinazy/AKT), które kontrolują podział komórek. Oprócz regulowania cyklu komórkowego białek, kinaza mTOR może regulować translację czynników indukowanych hipoksją HIF-1 i HIF-2 alfa. Są to czynniki transkrypcyjne regulujące 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.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) produkt Torisel jest lekiem stosowanym w leczeniu następujących nowotworów:

- rak nerkowokomórkowy (w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów, u których występują o najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka);
- chłoniak z komórek płaszczą (w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i/lub opornym chłoniakiem).

Należy podkreślić, że analizowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych leku (rak nerkowokomórkowy), aczkolwiek w odniesieniu do pacjenta, którego dotyczy zlecenie brak jest jednoznacznej informacji, czy występują u niego co najmniej trzy prognostyczne czynniki ryzyka.

### **Ocena skuteczności (klinicznej i praktycznej) oraz bezpieczeństwa stosowania, w tym ocena relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W przeprowadzonym przeglądzie odnaleziono 2 badania:

- Lee 2018 - badanie retrospektywne dotyczące oceny skuteczności temsyrolimusu w I linii leczenia u chorych z niejasnokomórkowym rakiem nerki (nccRCC). Do badania włączono 44 chorych z nccRCC, w tym 11 z chromofobowym rakiem nerki.
- Lee 2019 - badanie retrospektywne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa temsyrolimusu u uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym/nawrotowym nccRCC. Do badania włączono 74 chorych z nccRCC, w tym 13 z chromofobowym rakiem nerki.

W badaniach oceniano:

- przeżycie całkowite (OS),
- czas przeżycia wolny od progresji (PFS),
- odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR),
- wskaźnik kontroli choroby (DCR),
- bezpieczeństwo leczenia.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### Lee 2018

W populacji ogólnej badania (N=74) odnotowano:

- ORR: 8,2%,
- DCR: 48,7%,
- CR: 3% (w tym 1 chory z rakiem chromofobowym),
- PR: 6,8% (n = 5).

Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8 miesięcy (zakres: 4,7 - 11,3) odnotowano:

- Progresję u 74,3% (n=55),
- Zgon u 52,7% (n=39).

Wskaźniki 2-letniego OS i PFS wyniosły odpowiednio 7,5% i 29,2%.

Mediana OS w poszczególnych subpopulacjach wynosiła:

- 34 miesiące (95% CI: 16,2 - 41,2) u pacjentów z podtypem chromofobowym;
- 11 miesięcy (95% CI: 4,5 - 17,4) u pacjentów z niesklasyfikowanym podtypem;
- 8 miesięcy (95% CI: 5,6 - 10,3) u pacjentów z podtypem brodawkowatym;
- 2 miesiące (95% CI: 1,3 - 3,9) u pacjentów z podtypem mięsaka ( $p = 0,018$ ).

Mediana PFS w poszczególnych subpopulacjach wynosiła:

- 13 miesięcy (95% CI: 3,6 - 23,6) u pacjentów z podtypem chromofobowym;
- 6,9 miesiąca (95% CI: 2,7 - 1,7) u pacjentów z niesklasyfikowanym podtypem;
- 7 miesięcy (95% CI: 4,0 - 10,0) u pacjentów z podtypem brodawkowatym;
- 1 miesiąc (95% CI: 0 - 1,0) u pacjentów z podtypem mięsaka ( $p = 0,009$ ).

#### Lee 2019

Wyniki dotyczące skuteczności oceniano u 35 chorych. Zaraportowano:

- ORR: 11%
- DCR: 83%
- CR: 9%
- PR: 3%
- SD: 70%

U 4 pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR, czas trwania odpowiedzi (DOR) wynosił co najmniej 15 miesięcy (mediana 29,2 miesiąca; 95% CI: 15,6 - 66,4) .

Mediana PFS i OS wynosiła odpowiednio:

- 7,6 miesiąca (95% CI: 5,0-10,2),
- 17,6 miesiąca (95% CI: 0-39,1).

Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie PFS czy OS w odniesieniu do różnych podtypów histologicznych raka.

W grupie ze złym rokowaniem, zdefiniowanej przez kryteria ARCC, wystąpił trend krótszego PFS i OS niż w grupie z korzystnym/pośrednim rokowaniem:

- PFS: 4,7 vs 19,3 miesiąca ( $p = 0,005$ ).
- OS: 9,2 vs 43,1 miesiąca ( $p = 0,015$ ).

#### *Bezpieczeństwo kliniczne*

##### Lee 2019

Podczas leczenia 37 z 44 pacjentów (84%) doświadczyło jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych (AEs). Trzydziestu pacjentów (68%) miało objawy podmiotowe/przedmiotowe (ang. symptoms/signs), a 27 pacjentów (61%) miało nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych/obrazowych, które były związane z zastosowaniem temsyrolimusu.

Najczęstszymi AEs były: zapalenia jamy ustnej (34%), zmęczenie (27%), anoreksja (18%), wysypka (16%). Z kolei najczęstszymi nieprawidłowościami w badaniach laboratoryjnych i obrazowych były: hiperglikemia (23%), hipercholesterolemia (18%), hipertriglicydemia (16%) i niezakaźne zapalenie płuc (16%). W szczególności zdarzenia niepożądane stopnia >3 odnotowano w zapaleniu jamy ustnej (9%), hipertriglicydemii (11%), hiperglikemii (9%) i niezakaźnym zapaleniu płuc (7%).

Dwudziestu sześciu pacjentów (59%), u których wystąpiły zdarzenia niepożądane 3. stopnia, zmniejszono dawkę lub przesunęło leczenie w czasie.

Czterech pacjentów (9%) przerwało leczenie: 1 pacjent z powodu zapalenia jamy ustnej, 2 pacjentów z powodu niezakaźnego zapalenia płuc i 1 pacjent z powodu podwyższonego poziomu kreatyniny.

Nie zanotowano zgonów związanych z leczeniem.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa*

Według charakterystyki produktu leczniczego Torisel do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych leczenia należą:

- Zakażenia i zarażenia pasożytnicze: zakażenia bakteryjne i wirusowe (w tym zakażenie, zakażenie wirusowe, zapalenie tkanki łącznej, półpasiec, opryszczka ust, grypa, zakażenie Herpes simplex, półpasiec oczny, zakażenie wirusem Herpes, zakażenie bakteryjne, zapalenie oskrzeli, ropień, zakażenie ran, zakażenia ran pooperacyjnych), zapalenie płuc (w tym śródmiąższowe zapalenie płuc);
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość;
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: hiperglikemia, hipercholesterolemia, hipertriglicydemia, zmniejszony apetyt, hipokaliemia;
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność;
- Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia smaku, ból głowy;
- Zaburzenia układu oddechowego: duszność, krwawienia z nosa, kaszel;
- Zaburzenia żołądka i jelit: nudności, biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, zaparcie, ból brzucha;
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: wysypka (w tym wysypka, wysypka ze świądem, wysypka plamisto-grudkowa, wysypka uogólniona, wysypka krostkowa, wysypka grudkowa), świąd (w tym świąd uogólniony), suchość skóry;
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból stawów, ból pleców;
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zmęczenie, obrzęk (w tym obrzęk uogólniony, obrzęk twarzy, obrzęk obwodowy, obrzęk moszny, obrzęk narządów płciowych), astenia, zapalenie śluzówki, gorączka, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej
- Z badań diagnostycznych: zwiększone stężenie kreatyniny we krwi.

#### *Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania*

Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania została oceniona przez EMA na etapie rejestracji. W związku z faktem, że lek zarejestrowano we wnioskowanym wskazaniu, można uznać, że relacja ta jest pozytywna.

W raporcie EMA wskazano wyższą skuteczność temsyrolimusu w porównaniu do interferonu alfa w wydłużaniu przeżycia pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym ze słabymi rokowaniami na poprawę zdrowia.

Jako najczęstsze działania niepożądane wymieniono: zakażenia, zapalenie płuc, małopłytkowość (obniżona liczba płytek krwi), niedokrwistość (obniżona liczba krwinek czerwonych), zmniejszenie apetytu, hiperglikemia (wysokie stężenie glukozy we krwi), hipercholesterolemia (wysoki poziom cholesterolu we krwi), zaburzenia smaku, trudności w oddychaniu, krwawienia z nosa, kaszel, wymioty, zapalenie jamy ustnej (zapalenie błony śluzowej wyściełającej jamę ustną), biegunka, nudności (mdłości), wysypka, świąd (swędzenie), obrzęk (obrzemie), zmęczenie, osłabienie, gorączka i zapalenie błon śluzowych (zapalenie wilgotnych powierzchni ciała).

Najpoważniejsze działania niepożądane związane ze stosowaniem leku Torisel to reakcje alergiczne (nadwrażliwość), występujące w trakcie infuzji lub wkrótce po jej zakończeniu. Należą do nich: zakażenia, zaburzenia pracy płuc, w tym zapalenie płuc oraz zatorowość płucną (zakrzepy krwi w płucach), krwawienie w mózgu, niewydolność nerek, perforację jelita, powikłania gojenia się ran, hiperglikemię (wysokie stężenie glukozy we krwi), małopłytkowość (obniżona liczba płytek krwi), neutropenię (obniżona liczba neutrofilów – rodzaju białych krwinek) oraz hiperlipemię (wysokie stężenie rodzaju tłuszczu we krwi). W celu zapobieżenia reakcji alergicznej należy zastosować premedykację lekiem przeciwhistaminowym na 30 minut przed każdą dawką leku Torisel.

#### *Ograniczenia analizy*

Wskazano następujące ograniczenia przeprowadzonej analizy:

- brak randomizowanych badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z chromofobowym rakiem nerki temsyrolimusem. Wszystkie odnalezione badania miały charakter retrospektywny;
- mała liczba pacjentów z chromofobowym rakiem nerki biorących udział w badaniach (11 i 13);
- wszystkie odnalezione badania dotyczyły azjatyckiej populacji, tym samym brak jest badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa leczenia temsyrolimusem w innych grupach etnicznych;
- tylko w jednym (z dwóch włączonych do oceny klinicznej badań) analizowano bezpieczeństwo ocenianej terapii (Lee 2019).

#### *Efektywność technologii alternatywnych*

Dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej refundowanej w ocenianym wskazaniu.

Jako potencjalne komparatory w analizie uwzględniono sunitynib i pazopanib, których skuteczność określono na podstawie ChPL tych produktów.

#### **Ocena konkurencyjności cenowej**

Zgodnie ze Zleceniem Ministra Zdrowia wartość brutto 3 miesięcy terapii temsyrolimusem (12 ampułek po 30 mg) wynosi ██████████.

Wnioskowany sposób dawkowania to 25 mg raz w tygodniu, a określona we wniosku liczba opakowań ma pokrywać zapotrzebowanie w okresie 3 miesięcy terapii.

W ocenianym wskazaniu brak jest technologii alternatywnej dla temsyrolimusu.

Dla porównania kosztów w analizie, jako potencjalne komparatory wybrano sunitynib i pazopanib.

Przy uwzględnieniu cen na podstawie Obwieszczenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.:

- koszt 3-miesięcznej terapii sunitynibem wynosi ok. 42 616 zł brutto,
- koszt 3-miesięcznej terapii pazopanibem wynosi ok. 37 558 zł brutto.

Należy podkreślić, że powyższe obliczenia mogą nie odzwierciedlać rzeczywistych wydatków ponoszonych przez płatnika publicznego w związku z refundacją wnioskowanej technologii lekowej, np. ze względu na niepewności dotyczące rzeczywistej: ceny leku, czasu leczenia oraz kosztu wymaganej premedykacji.

### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego i świadczeniobiorców**

Ze względu na brak danych nie było możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne odnoszące się do ocenianego wskazania wydane przez:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK 2020)
- European Society for Medical Oncology (ESMO 2019)

Odnalezione wytyczne kliniczne nie odnoszą się bezpośrednio do temsyrolimusu, a jedynie ogólnie do grupy inhibitorów mTOR (do której należą m.in. ewerolimus i temsyrolimus).

Jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu wytyczne wskazują: sunitynib, pazopanib oraz ewerolimus. Sunitynib oraz pazopanib są zarejestrowane we wskazaniu szerszym niż wnioskowane. Ewerolimus wskazany jest do leczenia pacjentów, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Sunitynib, pazopanib oraz ewerolimus są refundowane w ramach programu lekowego B.10. - Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64). Jedno z kryteriów kwalifikacji do programu („histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym”) wyklucza ich refundację we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z art. 47d ust 1 ustawy o świadczeniach ocenianą technologię lekową można zastosować, jeżeli u danego pacjenta zostały wyczerpane wszystkie możliwe do zastosowania w danym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych. Biorąc pod uwagę ww. zapis oraz odnalezione wytyczne kliniczne można stwierdzić, że dla ocenianej technologii lekowej nie ma technologii alternatywnej refundowanej w Polsce w ocenianym wskazaniu.

### **Podstawa przygotowania opinii**

Opinia została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 06.10.2020 Ministra Zdrowia (znak pisma: PLD.4530.2949.2020.1.AB), odnośnie przygotowania opinii Agencji w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku Torisel (temsyrolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, na podstawie art. 47f ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.), na podstawie Opinii Rady Przejrzystości nr 295/2020 z dnia 2 listopada 2020 roku w sprawie oceny zasadności finansowania ze środków publicznych, w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych, leku Torisel (temsyrolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) oraz raportu nr OT.422.131.2020 Torisel (temsyrolimus) we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych. Data ukończenia: 28 października 2020 r.