



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Torisel (temsylolimus)**  
**we wskazaniu:**  
**rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64)**

Opracowanie w sprawie zasadności  
finansowania ze środków publicznych w ramach  
ratunkowego dostępu do technologii lekowych

Nr: OT.422.131.2020

Data ukończenia: 28.10.2020 r.

## KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (Pfizer Limited).

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem (Pfizer Limited) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** Pfizer Limited.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

**Zakres wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy.

## Wykaz skrótów

<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AEs</b>	Zdarzenia niepożądane
<b>ALT</b>	Aminotransferaza alaninowa
<b>ARCC</b>	Global Advanced Renal Cell Carcinoma
<b>AST</b>	Aminotransferaza asparaginianowa
<b>CI</b>	Przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CR</b>	Odpowiedź całkowita (ang. complete response)
<b>DCR</b>	Wskaźnik kontroli choroby
<b>EMA</b>	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
<b>HR</b>	Współczynnik ryzyka
<b>IMDC</b>	International Metastatic RCC Database Consortium
<b>INF-α</b>	Interferon alfa
<b>Komparator</b>	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>Lek</b>	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2020 r., poz. 944)
<b>MSKCC</b>	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>nccRCC / nonccRCC</b>	Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ang. non clear cell renal cell carcinoma)
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>ORR</b>	Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ang. objective response rate)
<b>OS</b>	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
<b>PD</b>	Progresja choroby (ang. progressive disease)
<b>PFS</b>	Przeżycie wolne od progresji (ang. progression free survival)
<b>PR</b>	Odpowiedz częściowa
<b>pRCC</b>	Rak brodawkowy nerkowokomórkowy
<b>PTOK</b>	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
<b>RCC</b>	Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
<b>RDTL</b>	Ratunkowy dostęp do technologii lekowych
<b>RPA</b>	Rekomendacja Prezesa Agencji
<b>SRP</b>	Stanowisko Rady Przejrzystości
<b>Technologia</b>	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach (Dz. U. z 2019 r., poz. 1373 z późn. zm.)
<b>URI</b>	Zakażenie górnych dróg oddechowych
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2020 r., poz. 1398 z późn. zm.)
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA); Wersja 3.0; Warszawa, sierpień 2016.

## Spis treści

Wykaz skrótów .....	3
Spis treści .....	4
<b>1. Podsumowanie .....</b>	<b>5</b>
<b>2. Problem decyzyjny .....</b>	<b>8</b>
2.1. Problem zdrowotny.....	8
2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek.....	10
2.3. Oceniana technologia.....	11
<b>3. Efektywność kliniczna i praktyczna .....</b>	<b>12</b>
3.1. Przegląd Agencji .....	12
3.1.1. Opis metodyki przeglądu .....	12
3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu .....	12
3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu.....	14
3.2. Dodatkowe informacje.....	18
<b>4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania .....</b>	<b>20</b>
<b>5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna.....</b>	<b>21</b>
<b>6. Konkurencyjność cenowa .....</b>	<b>26</b>
<b>7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców.....</b>	<b>27</b>
<b>8. Piśmiennictwo .....</b>	<b>28</b>
<b>9. Załączniki.....</b>	<b>29</b>
9.1. Strategia wyszukiwania publikacji .....	29

# 1. Podsumowanie

## Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r., znak PLD.4530.2949.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 07.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Torisel (temsylolimus), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu, ampułka 30 mg, we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ określono stan klinicznego pacjenta:

- „Chory w stanie klinicznym WHO 1, w pełni wydolny krążeniowo i oddechowo. **Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, stan po zabiegu operacyjnym TURP gruczołu krokowego z powodu łagodnego przerostu.**
- **Rozpoznanie: rak chromofobny nerki z rozsiewem.**
- 2017 – nefrektomia prawostronna
- 04.2020 – wznowa miejscowa i rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i ścian klatki piersiowej – zmiany meta naciekające na mięsień lędźwiowy większy, ścianę jamy brzusznej, zmiany meta w tkance podskórnej grzbietu, w kregzce (największy o wym. 145x80x100 mm), zmiany meta w wyrostku poprzecznym prawym kręgu Th5 z cechami osteolizy, złamanie kompensyjne trzonu Th8 – podejrzenie meta.
- Stan po limfadenektomii z metastatektomią okolicy żyły głównej dolnej i guzów podskórnych w powłokach brzucha.
- 05.2020 – napromienianie kręgosłupa w odcinku Th4 – Th8 – 20 Gy w 5 frakcjach.
- Obecnie zmiany meta w tkance podskórnej większe niż poprzednio (największy wzrost o 90%).
- Chory nie spełnia wymogów programu lekowego.”

## Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej.

Poszczególne podtypy raka nerki rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne. 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).

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC, natomiast typ chromofobny to 4-5% przypadków RCC.

## Istotności stanu klinicznego, którego dotyczy wniosek

Przedstawione opinie ekspertów klinicznych uzyskano w ramach prac nad opracowaniem OT.422.51.2020 (sunitynib we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy [ICD-10: C64] w stadium rozsiewu).

Wszyscy eksperci (prof. M. Krzakowski, dr E. Filipczyk-Cisarż, dr W. Bal), ankietowani przez Agencję, wskazali, iż skutkami następstw ocenianego stanu klinicznego są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej

egzystencji, niezdolność do pracy, przewlekłe cierpienie lub przewlekłą chorobą oraz obniżenie jakości życia. Dwóch ekspertów doprecyzowało, iż wymienione przez nich następstwa dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki.

### **Efektywność kliniczna i praktyczna**

W ramach przeglądu odnaleziono 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leczenia temsylolimusem:

- retrospektywne badanie Lee 2018 - dot. oceny skuteczności u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki (nccRCC) leczonych temsylolimusem w pierwszej linii,
- retrospektywne badanie Lee 2019 - dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa temsylolimusu u wcześniej nieleczonych pacjentów z przerzutowym / nawrotowym nccRCC.

#### **Lee 2018**

Dla populacji ogólnej badania (74 chorych z nccRCC) ORR i DCR osiągnęło odpowiednio 8,2% i 48,7% pacjentów. CR osiągnięto u 3% (n=2, z czego 1 pacjent z rakiem chromofobowym), a 6,8% (n = 5) pacjentów uzyskało PR. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8 miesięcy (zakres od 4,7 do 11,3) u 55 pacjentów (74,3%) wystąpiła progresja, a 39 (52,7%) zmarło. Wskaźniki 2-letniego OS i PFS wyniosły odpowiednio 7,5% i 29,2%.

Dla podtypu histologicznego chromofobnego mediana OS wyniosła 34 miesiące (95% CI: 16,2 - 41,2), a mediana PFS – 13 miesięcy (95% CI: 3,6 - 23,6).

#### **Lee 2019**

Spośród 44 pacjentów wyniki dot. skuteczności oceniano u 35 pacjentów. Trzech pacjentów (9%) wykazało całkowitą odpowiedź, jeden pacjent (3%) częściową odpowiedź, a 25 pacjentów (70%) wykazało stabilną chorobę, co skutkowało całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) na poziomie 11% i odsetkiem kontroli choroby (DCR) – 83%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) wynosił co najmniej 15 miesięcy (mediana 29,2 miesiąca; 95% CI: 15,6 - 66,4) dla 4 pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR.

Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 5,0-10,2), a mediana OS wyniosła 17,6 miesiąca (95% CI: 0-39,1).

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

Podczas leczenia 37 pacjentów (84%) doświadczyło jednego lub więcej zdarzeń niepożądanych. Trzydziestu pacjentów (68%) miało objawy, a 27 pacjentów (61%) miało nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych / obrazowych, które były związane z temsylolimusem. Najczęstszymi AE były zapalenia jamy ustnej (34%), zmęczenie (27%), anoreksja (18%) i wysypka (16%).

### **Relacji korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania**

W raporcie EMA wskazano wyższą skuteczność temsylolimusu 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 (obrzemiecie), zmęczenie, osłabienie, gorączka i zapalenie błon śluzowych (zapalenie wilgotnych powierzchni ciała).

### **Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywności kliniczna**

Odnaleziono wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu zamiast ocenianej technologii lekowej 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 refundowane są w ramach programu lekowego B.10. „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. Kryterium kwalifikacji: „1) histologicznie potwierdzone rozpoznanie jasnokomórkowego raka nerki lub mieszanego raka nerkowokomórkowego z przeważającym (powyżej 60% utkania) komponentem jasnokomórkowym” wyklucza ich refundację we wnioskowanym wskazaniu.

Jako potencjalne technologie alternatywne wybrano sunitynib i pazopanib - należy jednak zaznaczyć, że nie jest pewne czy pacjent wskazany we wniosku będzie mógł przyjąć te leki, ze względu na zarówno w ChPL Sutent (sunitynib) jak ChPL Votrient (pazopanib) nadciśnienie tętnicze zostało wymienione przy „specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczące stosowania”. W obydwu Charakterystykach jest wskazany wymóg kontroli nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu sunitynib/pazopanib.

### **Konkurencyjność cenowa**

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii temsylolimusem wynosi ok. █████ zł (netto) / █████ zł (brutto).

Przy uwzględnieniu cen na podstawie Obwieszenia MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r. koszt 3-miesięcznej terapii sunitynibem wynosi ok. 42 616 zł (brutto), a pazopanibem – ok. 37 558 zł (brutto).

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

### **Wpływu na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców**

Nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL.

## 2. Problem decyzyjny

Pismem z dnia 06.10.2020 r., znak PLD.4530.2949.2020.1.AB (data wpływu do Agencji 07.10.2020 r.), Minister Zdrowia zlecił Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) na zasadzie art. 47 f ust. 1 ustawy o świadczeniach, przygotowanie opinii w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych leku:

- Torisel (temsylolimus), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu, ampułka 30 mg, we wskazaniu: rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64) w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL).

W załączniku do zlecenia MZ określono stan klinicznego pacjenta:

- „Chory w stanie klinicznym WHO 1, w pełni wydolny krążeniowo i oddechowo. **Nadciśnienie tętnicze, przewlekła choroba nerek, stan po zabiegu operacyjnym TURP gruczołu krokowego z powodu łagodnego przerostu.**
- **Rozpoznanie: rak chromofobny nerki z rozsiewem.**
- 2017 – **nefrektomia prawostronna**
- 04.2020 – **wznowa miejscowa i rozsiew do węzłów chłonnych zaotrzewnowych i ścian klatki piersiowej** – zmiany meta naciekające na mięsień lędźwiowy większy, ścianę jamy brzusznej, zmiany meta w tkance podskórnej grzbietu, w kregu (największy o wym. 145x80x100 mm), zmiany meta w wyrostku poprzecznym prawym kręgu Th5 z cechami osteolizy, złamanie kompensyjne trzonu Th8 – podejrzenie meta.
- Stan po limfadenektomii z metastatektomią okolicy żyły głównej dolnej i guzów podskórnych w powłokach brzucha.
- 05.2020 – napromienianie kręgosłupa w odcinku Th4 – Th8 – 20 Gy w 5 frakcjach.
- Obecnie zmiany meta w tkance podskórnej większe niż poprzednio (największy wzrost o 90%).
- **Chory nie spełnia wymogów programu lekowego.”**

W 2013 roku w Agencji oceniano niniejszy produktu leczniczego we wskazaniu: leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu w ramach programu lekowego. Zarówno Prezes Agencji, jak i Rada Przejrzystości uznali finansowanie ww. technologii lekowej za niezasadne.

[AOTMiT BIP 42/2013, SRP 82/2013, REK 58/2013]

Torisel został objęty refundacją w listopadzie 2016 r. w ramach programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.

### 2.1. Problem zdrowotny

Klasyfikacja ICD-10: C64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej.

#### Definicja

Poszczególne podtypy raka nerki rozpoznawane są na podstawie badania histopatologicznego i związane są z odmiennym przebiegiem klinicznym. Różnią się też wrażliwością na terapie onkologiczne. 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).



**Tabela 1. Podział i charakterystyka nowotworów nerkowokomórkowych (RCC)**

Typ	Odsetek przypadków w grupie nabłonkowych nowotworów nerki	Typowe mutacje genetyczne	Charakter guza	Obraz histopatologiczny
Rak jasnokomórkowy wywodzący się z komórek cewek bliższych	65-75	zespół VHL	sporadyczny, jednostronny, ograniczony, bogato unaczyniony	komórki okrągłe z dużą ilością cytoplazmy bogatej w cholesterol, gl kogen i lipidy
Rak brodawkowaty wywodzący się z komórek cewek bliższych	10-15	dotyczą C-metioniny (podtyp 1) lub hydratazy fumaranu (podtyp 2)	obustronny, wielogniskowy	komórki zawierające ziarnistości zasadochłonne lub kwasochłonne, tworzące struktury brodawkowe lub cewkowe, ubogo unaczynione
Rak chromofobny	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak najlepiej rokujący	komórki z przezroczystą cytoplazmą zawierające struktury siateczkowate, mikronaczynia
Onocytoma	5	zespół Brita, Hogg i Dubégo (BHD)	rak dobrze rokujący	Komórki kwasochłonne

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

[Szczeki k 2018, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 21.10.2020 r.)]

Zgodnie z wnioskiem dołączonym do zlecenia MZ, rozpoznanie u pacjenta, którego dotyczy zlecenie to: rak chromofobny pT3aN0, tj.

- T3a – guz z makroskopowo stwierdzanym zajęciem światła żyły nerkowej lub jej dużych dopływów segmentalnych (zawierających w ścianie mięśniówkę) albo naciekający tkankę tłuszczową okołonerkową i/lub zatoki nerki, ale bez przekraczania powięzi Geroty oraz
- N0 – nie stwierdza się przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych.

### Epidemiologia

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 łitego 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.

**Tabela 2. Zachorowalność i umieralność na nowotwory złośliwe nerki (C64) w latach 2013-2017 wg. danych z Krajowego Rejestru Nowotworów**

	Rok	Zachorowania	Współczynnik surowy zachorowalności	Zgony	Współczynnik surowy umieralności
Mężczyźni	2013	3111,00	16,80	1611,00	8,70
	2014	2987,00	16,04	1591,00	8,54
	2015	3154,00	16,95	1704,00	9,16
	2016	3134,00	16,86	1682,00	9,05
	2017	3144,00	16,91	1525,00	8,20
Kobiety	2013	2032,00	10,23	973,00	4,90
	2014	1934,00	9,74	934,00	4,70
	2015	1923,00	9,69	975,00	4,91
	2016	2000,00	10,08	955,00	4,81
	2017	2088,00	10,53	939,00	4,73

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

Rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy stanowi 1-20% wszystkich RCC, natomiast typ chromofobny to 4-5% przypadków RCC.

[Szczeki k 2018, PTOK 2013, KRN <http://onkologia.org.pl/nowotwory-nerki/> (dostęp dnia: 27.05.2020 r.), KRN <http://onkologia.org.pl/raporty/> (dostęp dnia: 27.05.2020 r.)]

Zgodnie z opinią uzyskaną w ramach prac nad opracowaniem OT.422.51.2020 (sunitynib we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy [ICD-10: C64] w stadium rozsiewu), prof. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej) wskazał, iż „rak chromofobowy stanowi około 5% wszystkich nowotworów nerki – jeżeli rocznie w Polsce rejestrowanych jest około 5 000 zachorowań na raka nerki, to liczba rozpoznanych raków chromofobowych wynosi około 250 chorych rocznie. Raki chromofobowe cechują się mniej agresywnym przebiegiem niż raki jasnokomórkowe (mniejsze zaawansowanie miejscowe w chwili rozpoznania i mniejsza skłonność do przerzutowania) i liczba chorych z rozpoznaniem raka chromofobowego kwalifikującego się do systemowego leczenia wynosi około 30 rocznie.”

### Rokowanie

Na rokowanie u chorych na 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), czynnik aktywowany niedotlenieniem nie mają na razie znaczenia praktycznego).

Pięcioletnie przeżycie raportowane jest u około 60% chorych z RCC, natomiast w przypadku chorych z przerzutami tylko < 20%. W badaniu EUROCARE-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%.

Tabela 3. Kategorie rokownicze według MSKCC

Kategoria rokownicza	Liczba czynników	Częstość występowania (%)	Mediana czasu do progresji (mies.)	Mediana czasu przeżycia (mies.)
Korzystna	0	18	8	30
Pośrednia	1-2	62	5	14
Niekorzystna	3-5	20	2,5	5

[Szczekl k 2018, PTOK 2013]

Rokowanie w raku chromofobowym jest relatywnie dobre, z wysokim 5-letnim przeżyciem bez nawrotów (ang. recurrence-free survival) i 10-letnim przeżyciem specyficznym dla nowotworu (ang. cancer-specific survival).

[EAU 2020]

## 2.2. Istotność stanu klinicznego, którego dotyczy wnioszek

W poniższej tabeli przedstawiono informacje z opinii ekspertów klinicznych, ankietowanych przez Agencję w ramach prac nad opracowaniem OT.422.51.2020 (sunitynib we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy [ICD-10: C64] w stadium rozsiewu).

Przedstawione opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 4. Skutki następstw ocenianej choroby lub stanu zdrowia według ekspertów klinicznych

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Przedwczesny zgon	X	X	X

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż Konsultant Wojewódzka w dziedzinie onkologii klinicznej	dr n. med. Wiesław Bal Konsultant Wojewódzki w dziedzinie onkologii klinicznej
Niezdolność do samodzielnej egzystencji	X	X	X
Niezdolność do pracy	X	X	X
Przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba	X	X	X
Obniżenie jakości życia	X	X	X

Ponadto, prof. Maciej Krzakowski doprecyzował, iż „wszystkie wymienione sytuacje mogą być następstwem zaawansowanego nowotworu złośliwego”. Również dr Wiesław Bal wskazał, że wskazane przez niego skutki następstw ocenianego wskazania dotyczą objawów zaawansowanego raka nerki.

### 2.3. Oceniana technologia

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego [zlecenie MZ, ChPL Torisel]

Nazwa handlowa (substancja czynna) postać i dawka – opakowanie	Torisel (temsylolimus), koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, ampułki 30 mg
Wnioskowane wskazanie	Rak chromofobny nerki z rozsiewem (ICD10: C64)
Wskazania zarejestrowane	<ul style="list-style-type: none"> <li>rak nerkowokomórkowy (w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów o których występują o najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka*)</li> <li>chłoniak z komórek płaszczka (w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającym i/lub opornym chłoniakiem)</li> </ul>
Wnioskowane dawkowanie	25 mg raz w tygodni
Droga podania	Infuzja dożylna
Planowany okres terapii lub liczba cykli leczenia	3 miesiące

\* w odniesieniu do pacjenta, którego dotyczy zlecenie brak jest informacji czy występują u niego co najmniej trzy prognostyczne czynniki ryzyka

Źródło: zlecenie MZ, ChPL Torisel [data ostatniej aktualizacji: 21.02.2019 r.] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel>

### 3. Efektywność kliniczna i praktyczna

#### 3.1. Przegląd Agencji

##### 3.1.1. Opis metodyki przeglądu

W celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania temsylolimusu w populacji pacjentów z rakiem chromofobnym nerki wykonano przeszukanie bazy informacji medycznej: PubMed. Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 15.10.2020 r. Zastosowane strategie wyszukiwania przedstawiono w rozdziale 9.1 niniejszego opracowania.

Poniżej podano kryteria włączenia i wyłączenia badań do niniejszego opracowania.

**Tabela 6. Kryteria selekcji badań do przedmiotowego przeglądu**

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	pacjenci z rakiem nerkowokomórkowym niejasnokomórkowym (rak chromofobny / chromofobowy) w stadium rozsiewu	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia.
Interwencja (I)	temsylolimus	
Komparator (C)	dowolny	
Punkty końcowe (O)	dotyczące skuteczności i/lub bezpieczeństwa	
Rodzaj badania (S)	<p><b>W pierwszej kolejności włączano dowody naukowe z najwyższego poziomu wiarygodności:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• opracowania wtórne (przeglądy systematyczne z lub bez metaanalizy),</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne z randomizacją,</li> <li>• eksperymentalne badania kliniczne bez randomizacji,</li> <li>• prospektywne badania obserwacyjne,</li> <li>• badania retrospektywne,</li> <li>• serie i opisy przypadków.</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prace pogładowe,</li> <li>• przeglądy niesystematyczne</li> </ul>
Inne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne w pełnym tekście,</li> <li>• publikacje dostępne w języku angielskim lub polskim</li> </ul>	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia, w tym: <ul style="list-style-type: none"> <li>• publikacje dostępne jedynie w postaci abstraktów / posterów konferencyjnych,</li> <li>• badania opublikowane jedynie w postaci protokołów z badań (opisujące wyłącznie metodykę badania),</li> <li>• publikacje w innych językach niż wskazane w kryteriach włączenia</li> </ul>

Selekcję badań wykonało dwóch analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

##### 3.1.2. Opis badań włączonych do przeglądu

W ramach przeglądu odnaleziono 2 badania dotyczące oceny skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania leczenia temsylolimusem:

- retrospektywne badanie Lee 2018 - dot. oceny skuteczności u pacjentów z niejasnokomórkowym rakiem nerki (nccRCC) leczonych temsylolimusem w pierwszej linii.
- retrospektywne badanie Lee 2019 - dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa temsylolimusu u uprzednio nieleczonych pacjentów z przerzutowym / nawrotowym nccRCC,

Tabela 7. Skrócona charakterystyka badania pierwotnego włączonego do przeglądu

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Lee 2019</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Krajowy Program Badań i Rozwoju w zakresie zwalczania raka, Ministerstwo Zdrowia i Opieki Społecznej, Republika Korei (1720150) i National Cancer Center, Republika Korei (NCC-1810861-1).</p>	<p><b>Rodzaj badania</b> Retrospektywna analiza prospektywnego, nierandomizowanego, II fazy wieloośrodkowego badania u wcześniej nieleczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego z przerzutowym / nawrotowym nccRCC</p> <p><b>Okres analizowanych danych:</b> wykorzystano dane dotyczące pacjentów leczonych w okresie od stycznia 2008 r. do lipca 2017 r.</p> <p><b>Interwencja:</b> 25 mg temsylolimusu w cotygodniowym 30-minutowym wlewie dożylnym, cztery cotygodniowe infuzje uznawano za jeden cykl.</p> <p><b>Czas trwania terapii (zakres):</b> leczenie kontynuowano do niedopuszczalnej toksyczności, progresji choroby, śmierci lub wycofania zgody przez pacjenta</p>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>potwierdzone histologicznie nccRCC (w tym rak chromofobowy) zdefiniowany jako przerzutowe i nawrotowe stadium IV z mierzalną lub możliwą do oceny zmianą według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST)</li> <li>stan sprawności Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2</li> <li>prawidłowe funkcjonowanie wątroby, nerek, szpiku kostnego ocenione przez patologa specjalizującego się w patologii urologicznej w Yonsei Cancer Center</li> </ul> <p><b>Kryteria wykluczenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjenci nie kwalifikowali się, jeśli otrzymywali wcześniej jakąkolwiek chemioterapię z powodu raka nerkowokomórkowego</li> </ul> <p><b>Liczba pacjentów:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>44 pacjentów łącznie: <ul style="list-style-type: none"> <li>10 pacjentów z wieloośrodkowego (5 ośrodków) prospektywnego, nierandomizowanego badania II fazy [od maja 2011 do lutego 2015 r.]</li> <li>34 pacjentów z Yonsei Cancer Center (analizowanych retrospektywnie), gdzie był wykorzystywany ten sam protokół leczenia co przy badaniu prospektywnym II fazy [od stycznia 2008 r. do lipca 2017 r.]</li> </ul> </li> <li>Ogólnie w badaniu uczestniczyło 11 pacjentów (25%) z chromofobowym rakiem nerki</li> </ul>	<p><b>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas przeżycia wolny od progresji (PFS).</li> </ul> <p><b>Drugorzędowy punkt końcowy:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>tolerancja temsylolimusu</li> </ul>
<p><b>Lee 2018</b></p> <p><b>Źródło finansowania:</b> brak informacji</p>	<p><b>Rodzaj badania</b> retrospektywna analiza dokumentacji medycznej pacjentów z nccRCC leczonych temsylolimusem w ośmiu ośrodkach medycznych w Korei Południowej</p> <p><b>Interwencja:</b> temsylolimusu jako I linia leczenia</p> <p><b>Okres analizowanych danych:</b> wykorzystano dane dotyczące pacjentów leczonych w okresie od czerwca 2011 do listopada 2016 r.</p>	<p><b>Kryteria włączenia do badania:</b> pacjenci z nccRCC leczeni temsylolimusem jako I linia leczenia</p> <p><b>Liczba pacjentów:</b> 74 pacjentów, w tym 13 pacjentów z chromofobowym rakiem nerki</p>	<p><b>Analizowane punkty końcowe</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przeżycie całkowite (OS),</li> <li>odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR)</li> <li>czas przeżycia wolny od progresji (PFS)</li> <li>wskaźnik kontroli choroby (DCR) zdefiniowano jako odsetek pacjentów z najlepszą odpowiedzią CR, PR, lub stabilną chorobą</li> </ul>

nccRCC - nie-jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy

#### Ograniczenia badań i analizy

- brak randomizowanych badań odnoszących się zarówno do skuteczności jak i bezpieczeństwa leczenia pacjentów z chromofobowym rakiem nerki temsylolimusem. 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 temsylolimusem w innych grupach etnicznych;
- tylko w jednym badaniu analizowano bezpieczeństwo ocenianej terapii (Lee 2019).

### 3.1.3. Wyniki badań włączonych do przeglądu

Lee 2018 (N = 74, rak chromofobowy = 13)

#### Metodyka badania

W badaniu przeanalizowano dane 74 pacjentów z nccRCC, którzy byli leczeni temsyrolimusem jako terapią pierwszego rzutu w ośmiu ośrodkach medycznych w latach 2011–2016. W badaniu także porównano użyteczność powszechnie stosowanych modeli prognostycznych u koreańskich chorych: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC) model, International Metastatic RCC Database Consortium (IMDC) model i Global Advanced Renal Cell Carcinoma (ARCC) model.

Mediana wieku wynosiła 65 lat (zakres od 36 do 85), w tym 44 (55,9%) mężczyzn. Podtypy histologiczne nccRCC u pacjentów były następujące: brodawkowaty (n = 28, 37,8%), niesklasyfikowany (n = 19, 25,7%), chromofobowy (n = 13, 17,6%), mięsak (n = 3, 4,1%), rak nerkowokomórkowy związany z translokacją czynników transkrypcyjnych z rodziny MiT (n = 3, 4,1%) i rak kanalików zbiorczych Belliniego (n = 1, 1,4%). Trzydziestu czterech pacjentów (45,9%) miało stan sprawności według skali Karnofsky'ego (KPS) poniżej 80, a 29 (39,2%) przeszło wcześniej nefrektomię. Ponad 70% (n = 55) pacjentów otrzymało leczenie w ciągu 1 roku od rozpoznania, a 59 (79,7%) miało przerzuty do wielu narządów. Siedmiu pacjentów (9,5%) miało neutrofilie, a 13 (17,6%) miało trombocytozę.

#### Wyniki

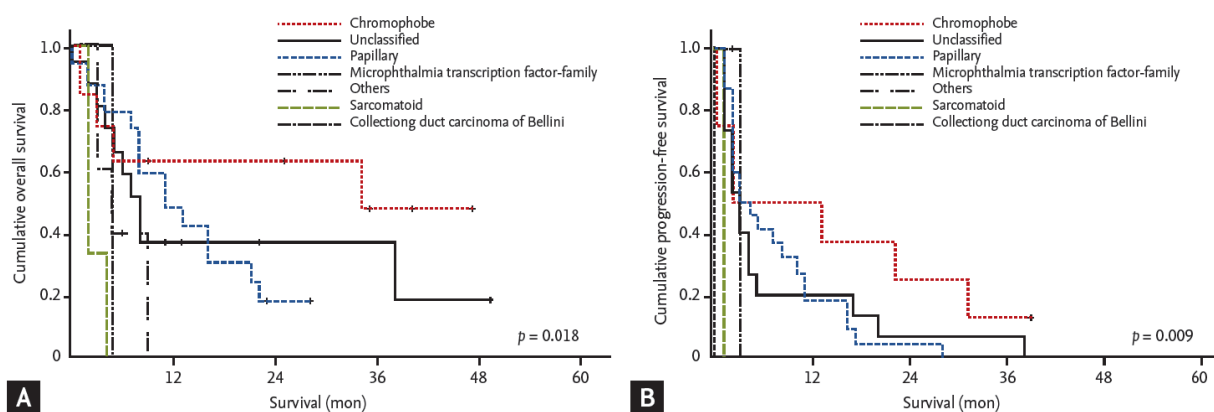
Dla populacji ogólnej badania (74 chorych z nccRCC) ORR i DCR osiągnęło odpowiednio 8,2% i 48,7% pacjentów. CR osiągnięto u 3% (n=2, z czego 1 pacjent z rakiem chromofobowym), a 6,8% (n = 5) pacjentów uzyskało PR. Po medianie czasu obserwacji wynoszącej 8 miesięcy (zakres od 4,7 do 11,3) u 55 pacjentów (74,3%) wystąpiła progresja, a 39 (52,7%) zmarło. Wskaźniki 2-letniego OS i PFS wyniosły odpowiednio 7,5% i 29,2%.

Tabela 8. Odpowiedź na leczenie

Response	No. (%)	Subtype
Best response		
Complete response	2 (3)	Chromophobe (1), unclassified (1)
Partial response	5 (7.5)	Papillary (1), unclassified (4)
Stable disease	27 (40.3)	Papillary <sup>a</sup>
Progressive disease	26 (38.8)	Papillary <sup>a</sup>

<sup>a</sup> najbardziej powszechny podtyp histologiczny

Mediana OS wyniosła 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 i 2 miesiące (95% CI: 1,3 do 3,9) u pacjentów z podtypem mięsaka (p = 0,018). Mediana PFS dla pacjentów z poszczególnymi podtypami histologicznymi była następująca: 13 miesięcy (95% CI: 3,6 - 23,6) dla podtypu histologicznego raka chromofobowego, 7 miesięcy (95% CI: 4,0 - 10,0) dla podtypu raka brodawkowatego, 6,9 miesiąca (95% CI: 2,7 - 1,7) dla niesklasyfikowanego podtypu oraz 1 miesiąc (95% CI: 0 - 1,0) dla podtypu mięsaka (p = 0,009).



Rysunek 1. Analiza krzywych Kaplana-Meiera dotycząca (A) OS i (B) PFS w podziale na podtypy histologiczne

Dwudziestu siedmiu (36,5%), 24 (32,4%) i 44 pacjentów (59,5%) odpowiednio zostało przypisanych do grup o złym rokowaniu w następujących modelach stratyfikacji ryzyka: MSKCC, IMDC i ARCC. Model prognostyczny ARCC zaklasyfikował tylko dwóch pacjentów (2,7%) do grupy niskiego ryzyka. Mediana liczby cykli temsylolimusu dla wszystkich pacjentów wyniosła 22. Pacjenci, którzy zostali zakwalifikowani do grup ze złym rokowaniem, przeszli mniej cykli niż pacjenci z grup pośredniego i korzystnego rokowania (odpowiednio 9 cykli vs. 25 cykli vs. 70 cykli). Modele prognostyczne MSKCC, IMDC i ARCC wykazały statystycznie istotny związek z PFS i OS ( $p < 0,001$ ). Wszystkie trzy modele prognostyczne w sposób wiarygodny różnicowały grupy ryzyka w celu przewidywania przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego ( $p < 0,001$ ). Czułość i swoistość przewidywania progresji były najwyższe w modelach ARCC (czułość 63,6%, swoistość 85,7%), następnie MSKCC (czułość 58,2%, swoistość 86,5%) i IMDC (czułość 56,4%, swoistość 85,7%).

Trzy czynniki (KPS, niedokrwistość i przerzuty wielonarządowe) były niezależnymi predyktorami krótszego OS i PFS. Czas od wstępnej diagnozy do leczenia  $< 1$  rok, neutrofilia i trombocytoza były istotnymi czynnikami prognostycznymi dla przeżycia w analizie jednoczynnikowej, ale nie w analizie wieloczynnikowej.

**Tabela 9. Analiza wieloczynnikowa czynników prognostycznych dla OS i PFS**

	Multivariate analysis for OS		Multivariate analysis for PFS	
	HR (95% CI)	p value	HR (95% CI)	p value
Karnofsky performance status $< 80$	3.98 (1.82–8.71)	0.001	4.06 (1.1–9.10)	0.001
Time from initial diagnosis to treatment $< 1$ year	1.74 (0.78–3.85)	0.170	1.79 (0.78–4.11)	0.167
Hemoglobin level $< LLN$	2.66 (1.24–5.37)	0.012	2.05 (0.99–4.26)	0.052
Corrected serum calcium level $> 10$ mg/dL	4.72 (0.98–22.71)	0.053	6.93 (1.08–44.31)	0.041
Lactate dehydrogenase level $> 1.5$ times ULN	1.11 (0.54–2.27)	0.759	1.11 (0.53–2.29)	0.777
$\geq 2$ Sites of organ metastasis	6.70 (2.06–21.77)	0.002	14.87 (2.87–77.03)	0.001
Prior nephrectomy	0.91 (0.35–2.33)	0.805	0.97 (0.43–2.15)	0.946
Elevated serum creatinine	1.79 (0.87–3.68)	0.113	1.80 (0.86–3.76)	0.113
Neutrophilia	1.76 (0.48–6.51)	0.392	1.36 (0.3–4.95)	0.636
Thrombocytosis	1.93 (0.68–5.74)	0.207	2.27 (0.73–6.98)	0.152

**OS** - przeżycie całkowite; **PFS** - przeżycie wolne od progresji; **HR** - współczynnik ryzyka; **CI** - przedział ufności; **LLN** - dolna granica normy; **GGN** - górna granica normy

#### Wnioski autorów publikacji

Głównymi ograniczeniami badania jest retrospektywny charakter analizy i stosunkowo mała próba badawcza. Wszystkie trzy modele ryzyka wiarygodnie prognozowały wyniki kliniczne pacjentów z nccRCC leczonych temsylolimusem jako terapią pierwszego rzutu i poprawnie różnicowały grupy ryzyka w celu przewidywania przeżycia wolnego od progresji i przeżycia całkowitego. Model ryzyka ARCC sprawdzał się lepiej niż inne modele w prognozowaniu przeżycia. Potrzebne są dalsze badania, aby potwierdzić uzyskane wyniki.

**Lee 2019** (N = 44, rak chromofobowy = 11)

#### Metodyka badania

Do badania włączono łącznie 44 pacjentów - 10 z prospektywnego wieloośrodkowego nierandomizowanego badania II fazy oraz 34 z Yonsei Cancer Center, którzy byli analizowani retrospektywnie (pacjenci otrzymywali temsylolimus według tego samego protokołu wykorzystywanego w badaniu prospektywnym).

Wyniki pacjentów zostały retrospektywnie przeanalizowane. Mediana wieku wynosiła 52 lata (zakres od 17 do 84 lat), a 32 pacjentów (73%) stanowili mężczyźni. U dwudziestu czterech pacjentów (54%) zdiagnozowano raka brodawkowatego nerkowokomórkowym (pRCC), a wśród nich 19 pacjentów zakwalifikowano jako pRCC typu 2 (dwóch pacjentów miało pRCC typu 1, trzech pacjentów nie było podklasyfikowanych). Inne podtypy histologiczne obejmowały 11 pacjentów z rakiem chromofobowym (25%), dwóch z rakiem cewek (kanalików) zbiorczych (5%), jeden z rakiem nerki z translokacją Xp11.2 (2%) i sześciu - inne rodzaje raka nerki (14%). Trzynastu pacjentów (71%) miało komponenty mięsakiowe. U trzydziestu pacjentów rozpoznano IV stopień zaawansowania, a dwie trzecie pacjentów miało nefrektomię (19 z celu leczenia i 11 w celu cytoredukcji). Z wyjątkiem jednego pacjenta, który miał miejscowy nawrót, 43 pacjentów miało jeden lub więcej przerzutów, takich jak przerzuty do płuc, węzłów chłonnych, kości i wątroby. Większość pacjentów (80%) była leczona w ciągu roku od wstępnej diagnozy.

## Wyniki - skuteczność

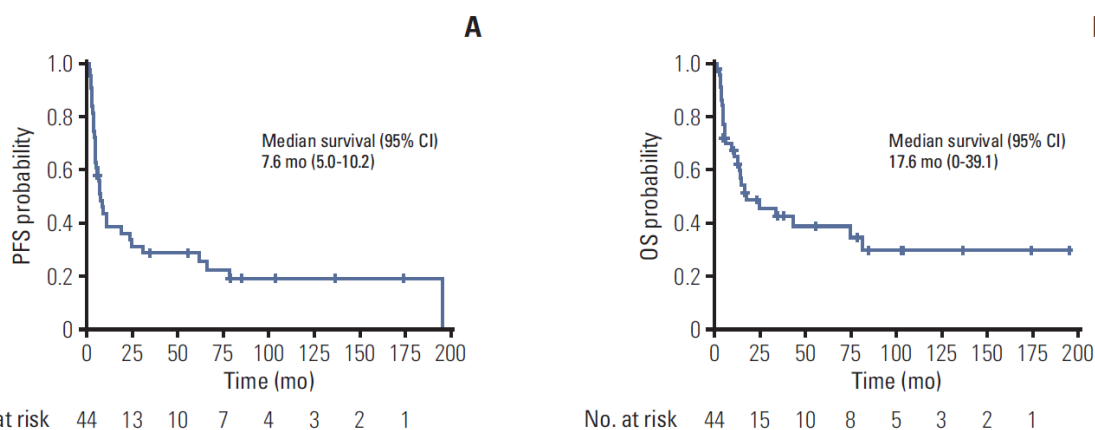
Spośród 44 pacjentów wyniki dot. skuteczności oceniano u 35 pacjentów. Trzech pacjentów (9%) wykazało całkowitą odpowiedź, jeden pacjent (3%) częściową odpowiedź, a 25 pacjentów (70%) wykazało stabilną chorobę, co skutkowało całkowitym odsetkiem odpowiedzi (ORR) na poziomie 11% i odsetkiem kontroli choroby (DCR) – 83%. Czas trwania odpowiedzi (DOR) wynosił co najmniej 15 miesięcy (mediana 29,2 miesiąca; 95% CI: 15,6 - 66,4) dla 4 pacjentów, którzy osiągnęli CR lub PR.

**Tabela 10. Odpowiedź na leczenie u pacjentów**

	No. of evaluable patients (%) (n=35)
<b>Best response</b>	
CR	3 (9)
PR	1 (3)
SD	25 (70)
PD	6 (18)
Response rate (CR+PR)	4 (11)
Disease control rate (CR+PR+SD)	29 (83)
Duration of treatment, median (range, wk)	11 (1-209)
Patients with $\geq 1$ dose reduction-number	13 (30)
Patients with $\geq 1$ dose delay-number	15 (34)

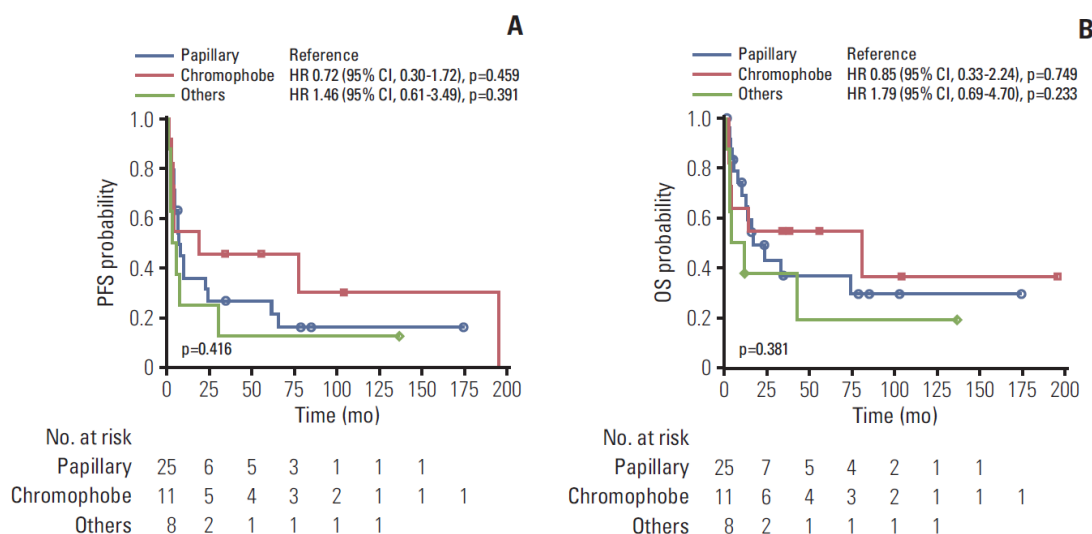
CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; SD – stabilna choroba; PD – progresja choroby

Mediana PFS wyniosła 7,6 miesiąca (95% CI: 5,0-10,2), a mediana OS wyniosła 17,6 miesiąca (95% CI: 0-39,1).



**Rysunek 2. Krzywe Kaplan-Meiera dla PFS (A) i OS (B)**

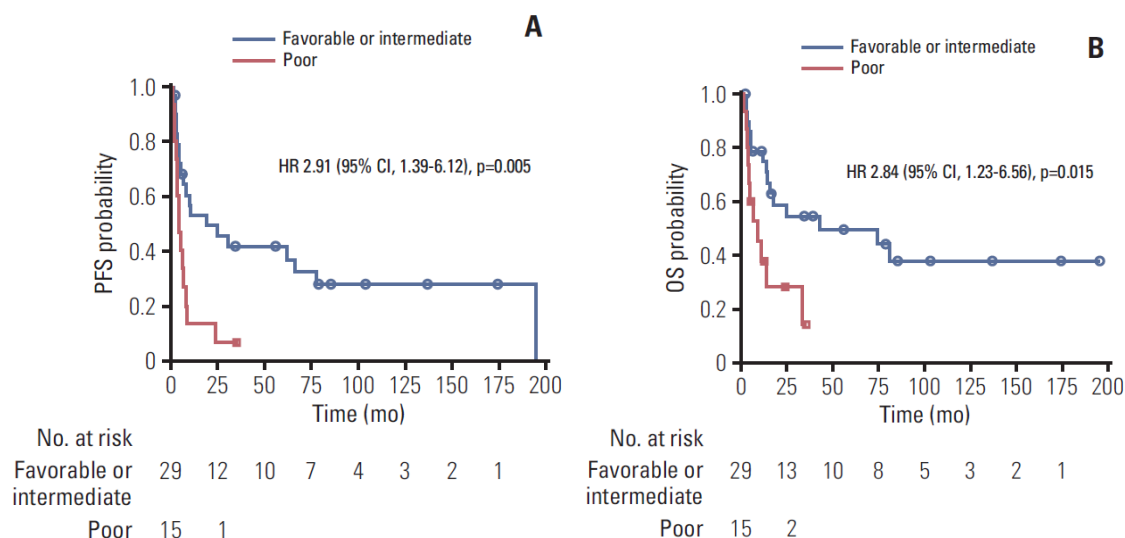
Nie stwierdzono istotnej różnicy w zakresie PFS czy OS w odniesieniu do różnych podtypów histologicznych raka.



**Rysunek 3. Krzywe Kaplan-Meiera dla PFS (A) i OS (B) w podziale na podtypy histologiczne raka nerki**



W grupie ze złym rokowaniem, zdefiniowanej przez kryteria ARCC, wystąpił trend krótszego PFS i OS. PFS w grupie ze złym rokowaniem wyniósł 4,7 miesiąca w porównaniu z 19,3 miesiąca w grupie korzystnym / pośrednim rokowaniu ( $p = 0,005$ ). OS wyniósł 9,2 miesiąca (95% CI: 1,23-6,56) w grupie ze złymi rokowaniami i 43,1 miesiąca w grupie korzystnym / pośrednim rokowaniu ( $p = 0,015$ ).



**Rysunek 4. Krzywe Kaplan-Meiera dla PFS (A) i OS (B) w podziale na rokowanie (złe lub korzystne / pośrednie)**

Analiza jednoczynnikowa wykazała, iż uprzednia nefrektomia ( $p < 0,001$ ) oraz korzystne / pośrednie rokowanie określone przez ARCC i MSKCC (odpowiednio  $p = 0,005$  i  $p = 0,024$ ) były związane z poprawą PFS. Czynniki, które były związane z krótszym OS to: zły stan sprawności w skali ECOG ( $p = 0,009$ ), obecność komponentu mięsakowego ( $p = 0,025$ ), brak wcześniejszej nefrektomii ( $p < 0,001$ ) oraz złe rokowanie określone przez ARCC i MSKCC ( $p = 0,015$  i  $p = 0,004$ , odpowiednio).

Zastosowanie u pacjentów drugiej linii leczenia nie wpłynęło na długość OS. 11 pacjentów (25%) otrzymało leczenie drugiej linii - ośmiu pacjentów otrzymało TKI (pazopanib, sunitynib, aksytynib), trzech – chemioterapię. Uzyskane wyniki sugerują, że temsylolimus jako leczenie pierwszego rzutu ma kluczowe znaczenie dla wydłużenia OS u pacjentów z nccRCC.

#### Bezpieczeństwo

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 (ang. *lab/imaging abnormalities*), które były związane z zastosowaniem temsylolimusu.

Najczęstszymi AEs były zapalenia jamy ustnej (34%), zmęczenie (27%), anoreksja (18%) i wysypka (16%). 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. W sumie 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.

**Tabela 11. Zestawienie zdarzeń niepożądanych, które wystąpiły podczas leczenia**

	No. of patients (%)					
	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3	All grades	Grade ≥ 3
<b>Symptoms and signs (n=30, 68%)</b>						
Anorexia	5 (15)	2 (6)	3 (30)	-	8 (18)	2 (5)
Nausea/Vomiting	2 (6)	1 (3)	1 (10)	-	3 (7)	1 (2)
Fatigue	8 (24)	2 (6)	4 (40)	3 (30)	12 (27)	5 (11)
Stomatitis	10 (30)	1 (3)	5 (50)	3 (30)	15 (34)	4 (9)
Hand-foot syndrome	3 (9)	-	-	-	3 (7)	-
Rash	5 (15)	-	2 (20)	1 (10)	7 (16)	1 (2)
Pruritus	2 (6)	-	3 (30)	-	5 (11)	-
Headache	1 (3)	-	1 (10)	-	2 (5)	-
Alopecia	1 (3)	-	-	-	1 (2)	-
Edema	1 (3)	-	2 (20)	-	3 (7)	-
Scrotal swelling	-	-	1 (10)	-	1 (2)	-
Leg pain	-	-	2 (20)	-	2 (5)	-
URI	3 (9)	-	2 (20)	-	5 (11)	-
Diarrhea	-	-	1 (10)	-	1 (2)	-
Insomnia	-	-	1 (10)	-	1 (2)	-
<b>Lab and imaging abnormalities (n=27, 61%)</b>						
Anemia	3 (9)	-	-	-	1 (2)	-
Leukopenia	1 (3)	-	2 (20)	1 (10)	3 (7)	-
Thrombocytopenia	-	-	1 (10)	-	1 (2)	-
Increased AST/ALT	2 (6)	-	1 (10)	-	3 (7)	-
Increased creatinine level	1 (3)	-	1 (10)	-	2 (5)	-
Hyperglycemia	10 (30)	4 (12)	-	-	10 (23)	4 (9)
Hypercholesterolemia	6 (18)	-	2 (20)	-	8 (18)	-
Hypertriglyceridemia	5 (15)	4 (12)	2 (20)	1 (10)	7 (16)	5 (11)
Noninfectious pneumonitis	7 (21)	1 (3)	-	-	7 (16)	1 (2)

URI - zakażenie górnych dróg oddechowych; AST - aminotransferaza asparaginianowa; ALT - aminotransferaza alaninowa

### Wnioski autorów publikacji

Pomimo tego, iż 75% (33 pacjentów) nie otrzymało terapii drugiej linii ze względu na brak takiej opcji leczenia w Korei Południowej uzyskali oni medianę OS wynoszącą 17,6 miesiąca, co wskazuje, że stosowanie temsylolimusu bezpośrednio przekłada się na wyniki OS. Ponadto zastosowanie temsylolimus daje korzystne wyniki nie tylko w grupie pacjentów niskiego ryzyka, ale także w grupie pacjentów średniego ryzyka dając porównywalne wyniki z wynikami sunitynibu uzyskane w innych badaniach. Otrzymane wyniki sugerują, iż u pacjentów z mniej rozległymi przerzutami nccRCC leczenie temsylolimusem może skutkować lepszymi wynikami leczenia, niezależnie od zmian histologicznych i czynników ryzyka. Aby zweryfikować otrzymane wyniki potrzebne są dodatkowe badania z większą próbą pacjentów z nccRCC.

## 3.2. Dodatkowe informacje

### Informacje na podstawie ChPL

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Torisel 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, hipertriglicerydemia, 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.

## 4. Relacja korzyści zdrowotnych do ryzyka stosowania

W raporcie EMA wskazano wyższą skuteczność temsylolimusu (produkt Torisel) 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.

[EMA/161556/2018 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/torisel-epar-summary-public\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/torisel-epar-summary-public_pl.pdf) (dostęp 27.10.2020)]

## 5. Istnienie alternatywnej technologii medycznej oraz jej efektywność kliniczna

W 19.10.2020 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych praktyki klinicznej, którego celem było wskazanie alternatywy dla ocenianej technologii lekowej. Przeszukano następujące źródła:

- polskie: *Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej*
- ogólnoeuropejskie: *European Society for Medical Oncology*

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 12. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTOK 2020*	<p><u>Chromofobowy rak nerki</u></p> <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitynib (II, C)</li> <li>• Pazopanib (IV, C)</li> <li>• Ewerolimus (II, C)</li> </ul> <p>Ponadto wskazano że część chorych na chromofobowego RCC może odnieść korzyść z leczenia inhibitorami mTOR, ponieważ wykazano, że mutacje w obrębie chromosomu 7. prowadzą do utraty funkcjonalnego genu dla foli kulinii i wtórnie do zwiększonej aktywności kompleksu mTOR.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p> <p><i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i></p>
ESMO 2019*#	<p><u>Chromofobowy rak nerki</u></p> <p>Opcjonalnie:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sunitynib (II, C)</li> <li>• Pazopanib (IV, C)</li> <li>• Ewerolimus (II, C)</li> </ul> <p>Ponadto wskazano że część chorych na chromofobowego RCC może odnieść korzyść z leczenia inhibitorami mTOR, ponieważ wykazano, że mutacje w obrębie chromosomu 7. prowadzą do utraty funkcjonalnego genu dla foli kulinii i wtórnie do zwiększonej aktywności kompleksu mTOR.</p> <p><i>Siła zaleceń:</i></p> <p><i>I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności;</i></p> <p><i>II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność;</i></p> <p><i>III – prospektywne badania kohortowe;</i></p> <p><i>IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne ;</i></p> <p><i>V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i></p> <p><i>Stopnie rekomendacji:</i></p> <p><i>A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane;</i></p> <p><i>B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane;</i></p> <p><i>C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad, opcjonalne;</i></p> <p><i>D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane;</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane</i>

\* wytyczne PTOK 2020 są oparte o wytyczne ESMO

# aktualizacje wytycznych dot. raka nerki opublikowane przez ESMO w 2020 r. nie odnosiły się do chromofobowego raka nerki

Rekomendacje ESMO i PTOK nie odnoszą się bezpośrednio do temsylolimusu, a jedynie ogólnie do grupy inhibitorów mTOR (do której należą m.in. ewerolimus i temsylolimus).

Odnalezione wytyczne kliniczne jako terapie alternatywne, które można zastosować w ocenianym wskazaniu 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 refundowane są w ramach programu lekowego B.10. - Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64). Kryterium kwalifikacji: „1) 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.

Jako potencjalne technologie alternatywne wybrano sunitynib i pazopanib - należy jednak zaznaczyć, że nie jest pewne czy pacjent wskazany we wniosku będzie mógł przyjąć te leki, ze względu na to, że zarówno w ChPL Sutent<sup>1</sup> (sunitynib) jak ChPL Votrient<sup>2</sup> (pazopanib) nadciśnienie tętnicze zostało wymienione przy „specjalnych ostrzeżeniach i środkach ostrożności dotyczące stosowania”. W obydwu Charakterystykach jest wskazany wymóg kontroli nadciśnienia tętniczego. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu sunitynib/pazopanib.

## SKUTECZNOŚĆ I BEZPIECZEŃSTWO TECHNOLOGII ALTERNATYWNYCH

### **Sunitynib na podstawie ChPL Sutent**

#### Skuteczność

Przeprowadzono randomizowane, wielośrodkowe, międzynarodowe badanie III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania sunitynibu w porównaniu z IFN- $\alpha$  u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami, którzy dotychczas nie byli leczeni. 750 pacjentów w sposób randomizowany w stosunku 1:1 przydzielono do dwóch grup terapeutycznych otrzymujących odpowiednio sunitynib w cyklach sześciotygodniowych obejmujących codzienne podawanie leku 23 doustnie przez 4 tygodnie w dawce 50 mg, po czym następowały 2 tygodnie przerwy (schemat 4/2), albo IFN- $\alpha$  podawany w postaci wstrzyknięć podskórnych w dawce 3 miliony jednostek (MU) w pierwszym tygodniu, 6 MU w drugim tygodniu i 9 MU w trzecim tygodniu oraz w następnych tygodniach, w 3 dawkach podawanych co drugi dzień.

Mediana okresu leczenia wynosiła 11,1 miesiąca (zakres: 0,4-46,1) w przypadku leczenia sunitynibem i 4,1 miesiąca (zakres: 0,1-45,6) w przypadku leczenia IFN- $\alpha$ . Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem odnotowano u 23,7% pacjentów otrzymujących sunitynib i 6,9% pacjentów otrzymujących IFN- $\alpha$ . Odsetek

<sup>1</sup> „**Nadciśnienie tętnicze.** Zgłaszano przypadki nadciśnienia tętniczego powiązane ze stosowaniem sunitynibu, w tym ciężkie nadciśnienie (ciśnienie skurczowe >200 mmHg lub ciśnienie rozkurczowe 110 mmHg). Należy badać pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego i odpowiednio ich kontrolować. U pacjentów z ciężkim nadciśnieniem tętniczym, którego nie udaje się kontrolować farmakologicznie, zaleca się czasowe przerwanie stosowania produktu. Można je ponownie podjąć po uzyskaniu skutecznej kontroli nadciśnienia.”

<sup>2</sup> „**Nadciśnienie tętnicze.** W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe  $\geq$  150 mm Hg lub ciśnienie rozkurczowe  $\geq$  100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.”

pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu zdarzeń niepożądanych wyniósł 20% w przypadku sunitynibu i 23% w przypadku IFN- $\alpha$ . Przerwy w leczeniu nastąpiły u 202 pacjentów (54%) przyjmujących sunitynib i 141 pacjentów (39%) przyjmujących IFN- $\alpha$ . Dawkowanie zmniejszono u 194 pacjentów (52%) leczonych sunitynibem i u 98 pacjentów (27%) leczonych IFN- $\alpha$ . Pacjenci byli leczeni do momentu stwierdzenia progresji choroby lub wycofania z badania. Podstawowym punktem końcowym oceny skuteczności był PFS. W planowanej analizie okresowej z przebiegu badania stwierdzono istotną statystycznie przewagę sunitynibu nad IFN- $\alpha$ , w omawianym badaniu mediana PFS w grupie leczonej sunitynibem wyniosła 47,3 tygodnia w porównaniu do 22,0 tygodnia w grupie leczonej IFN- $\alpha$ . HR wyniósł natomiast 0,415 (95% CI: 0,320; 0,539,  $p < 0,001$ ). Inne punkty końcowe obejmowały ORR, OS i bezpieczeństwo. Podstawową ocenę radiologiczną przerwano po osiągnięciu podstawowego punktu końcowego. W ostatecznej analizie ORR w ocenie badaczy wynosił 46% (95% CI: 41%; 51%) w grupie pacjentów stosujących sunitynib i 12,0% (95% CI: 9%; 16%) w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  ( $p < 0,001$ ).

Leczenie sunitynibem wiązało się z dłuższym przeżyciem całkowitym w porównaniu do leczenia IFN- $\alpha$ . Mediana OS wynosiła 114,6 tygodnia w grupie pacjentów stosujących sunitynib (95% CI: 100,1; 142,9) i 94,9 tygodnia w grupie pacjentów stosujących IFN- $\alpha$  (95% CI: 77,7; 117,0) z HR wynoszącym 0,821 (95% CI: 0,673; 1,001;  $p = 0,0510$ ) według niestratyfikowanego testu logarytmicznego rang.

Ogólne wartości PFS i OS, stwierdzone w populacji ITT na podstawie oceny dokonanej przez centralną pracownię radiologiczną, podano w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Podsumowanie punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia dotychczas nieleczonych pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC) (populacja ITT)**

Podsumowanie danych dotyczących PFS		Sunitynib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Liczba pacjentów, u których nie doszło do progresji choroby ani zgonu [n (%)]		161 (42,9)	176 (46,9)
Liczba pacjentów, u których stwierdzono progresję choroby lub zgon [n (%)]		214 (57,1)	199 (53,1)
<b>PFS (tygodnie)</b>			
Kwartyl (95% CI)	25%	22,7 (18,0; 34,0)	10,0 (7,3; 10,3)
	50%	48,3 (46,4; 58,3)	22,1 (17,1; 24,0)
	75%	84,3 (72,9; 95,1)	58,1 (45,6; 82,1)
<b>Analiza bez stratyfikacji</b>			
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN- $\alpha$ )		0,5268	
95% CI dla współczynnika ryzyka		(0,4316; 0,6430)	
Wartość p <sup>a</sup>		< 0,0001	
Podsumowanie danych dotyczących OS		Sunitynib (N = 375)	IFN- $\alpha$ (N = 375)
Liczba pacjentów, o których brak informacji o wystąpieniu zgonu [n (%)]		185 (49,3)	175 (46,7)
Liczba pacjentów, u których nastąpił zgon [n (%)]		214 (57,1)	200 (53,3)
<b>OS (tygodnie)</b>			
Kwartyl (95% CI)	25%	56,6 (48,7; 68,4)	41,7 (32,6; 51,6)
	50%	114,6 (100,1; 142,9)	94,9 (77,7; 117,0)
	75%	NA (NA, NA)	NA (NA, NA)
<b>Analiza bez stratyfikacji</b>			
Współczynnik ryzyka (sunitynib w porównaniu z IFN- $\alpha$ )		0,8209	
95% CI dla współczynnika ryzyka		(0,6730; 1,0013)	
Wartość p <sup>a</sup>		0,0510	

CI - przedział ufności; IFN- $\alpha$  - interferon alfa; ITT - populacja ITT; N - liczba pacjentów; NA - nie dotyczy; OS - czas przeżycia całkowitego; PFS - czas przeżycia bez progresji choroby; <sup>a</sup> dla dwustronnego testu log-rank

### Bezpieczeństwo

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Sutent należą:

- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, leukopenia
- Zaburzenia endokrynologiczne: niedoczynność tarczycy
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia
- Zaburzenia psychiczne: bezsenność

- Zaburzenia układu nerwowego: zawroty głowy, bóle głowy, zaburzenia smaku
- Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze
- Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia: duszność, krwotok z nosa, kaszel
- Zaburzenia żołądka i jelit: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, ból brzucha, wymioty, biegunka, niestrawność, nudności, zaparcia
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: przebarwienia skóry, zespół erytrodyzestezji słoniowo-podeszwowej, wysypka, zmiany koloru włosów, suchość skóry
- Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej: ból w kończynach, bóle stawowe, ból pleców
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: zapalenie błon śluzowych, zmęczenie, obrzęk, gorączka.

## Pazopanib na podstawie ChPL Votrient

### Skuteczność

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania pazopanibu w leczeniu raka nerkowokomórkowego oceniano w randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu wielośrodkiem. Pacjentów (N= 435) z rakiem nerkowokomórkowym zaawansowanym miejscowo i (lub) z przerzutami przydzielono w sposób randomizowany do grupy otrzymującej pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub do grupy otrzymującej placebo. Podstawowym celem badania było dokonanie oceny i porównanie obu grup terapeutycznych pod kątem przeżycia bez progresji choroby (PFS), a głównym drugorzędowym punktem końcowym było przeżycie ogólne (OS). Inne cele obejmowały ocenę ogólnego wskaźnika odpowiedzi na lek i czas trwania tej odpowiedzi.

Z ogólnej liczby 435 uczestników badania, 233 pacjentów nie było wcześniej leczonych, a u 202 pacjentów zastosowane w badaniu leczenie było leczeniem drugiego rzutu, po uprzednio zastosowanej terapii pierwszego rzutu z IL-2 lub IFN- $\alpha$ . Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG był podobny w grupach pazopanibu i placebo (ECOG 0: 42% wobec 41%, ECOG 1: 58% wobec 59%). U większości pacjentów istniały albo korzystne (39%), albo pośrednie (54%) czynniki rokownicze wg MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Centre)/Motzera. U wszystkich pacjentów w badaniu histopatologicznym stwierdzono jasnokomórkowy lub przede wszystkim jasnokomórkowy typ nowotworu. U około połowy wszystkich pacjentów choroba zajmowała 3 lub więcej narządów, przy czym miejscem przerzutów choroby na początku badania u większości jego uczestników były płuca (74%) i (lub) węzły chłonne (54%).

W obu grupach podobne były odsetki pacjentów niepoddawanych wcześniej leczeniu i otrzymujących wcześniej cytokiny (53% i 47% w grupie pazopanibu, 54% i 46% w grupie placebo). W podgrupie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami u większości osób (75%) stosowano schemat na bazie interferonu.

W obu grupach podobny był odsetek pacjentów, u których wykonano uprzednio resekcję nerki (89% i 88% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo) i (lub) zastosowano wcześniej radioterapię (22% i 15% odpowiednio w grupach pazopanibu i placebo).

Pierwotna analiza pierwszorzędnego punktu końcowego - PFS została przeprowadzona na podstawie oceny choroby w ramach niezależnego przeglądu wyników badań radiologicznych obejmującego całą badaną populację (osoby wcześniej nieleczone oraz osoby poddane wcześniej leczeniu cytokinami).

**Tabela 14. Ogólne wyniki oceny skuteczności Pazopanibu w RCC (VEG105192)**

Punkty końcowe / badana populacja	Pazopanib	Placebo	HR (95% CI)	Wartość P (jednostronna)
PFS Ogólna* ITT Mediana (miesiące)	N = 290 9,2	N = 145 4,2	0,46 (0,34, 0,62)	<0,0000001
Wskaźnik odpowiedzi % (95% CI)	N = 290 30 (25,1; 35,6)	N = 145 3 (0,5; 6,4)	-	<0,001

HR - współczynnik ryzyka; ITT - populacja zgodna z zamiarem leczenia; PFS - przeżycie bez progresji choroby. \* populacja osób wcześniej nieleczonych i poddanych wcześniej leczeniu cytokinami.

Według niezależnego przeglądu danych (VEG105192), w grupie pacjentów, którzy zareagowali na leczenie, mediana czasu do uzyskania odpowiedzi terapeutycznej wynosiła 11,9 tygodni, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 58,7 tygodni.

W chwili przeprowadzenia analizy pierwszorzędnego punktu końcowego dane dotyczące przeżycia ogólnego były niewystarczające. Mediany przeżycia ogólnego (OS) w zawartej w protokole końcowej analizie przeżycia



wynosiły 22,9 miesiący i 20, 5 miesiący [HR = 0,91 (95% CI: 0,71; 1,16; p = 0,224)] odpowiednio u pacjentów randomizowanych do ramion z pazopanibem i z placebo. Wyniki OS podlegały potencjalnym zakłóceniom, ponieważ 54% pacjentów z ramienia placebo otrzymywało pazopanib w części uzupełniającej badania, po stwierdzeniu progresji choroby. Sześćdziesiąt sześć procent pacjentów z grupy placebo otrzymało leczenie po zakończeniu badania w porównaniu do 30% pacjentów przyjmujących pazopanib.

Nie obserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami terapeutycznymi pod względem ogólnej jakości życia mierzonej według kwestionariuszy EORTC QLQ-C30 i EuroQoL EQ-5D.

Według niezależnego przeglądu danych, w badaniu fazy 2 obejmującym 225 pacjentów z miejscowym nawrotem raka jasnokomórkowego nerki lub z przerzutową postacią tego nowotworu, wskaźnik obiektywnych odpowiedzi terapeutycznych wyniósł 35%, a mediana czasu trwania odpowiedzi wynosiła 68 tygodni. Mediana PFS wynosiła 11,9 miesiący.

Bezpieczeństwo stosowania, skuteczność leczenia i jakość życia w trakcie leczenia pazopanibem porównywano do sunitynibu w randomizowanym, otwartym badaniu III fazy typu non-inferiority przeprowadzonym metodą prób równoległych (VEG108844).

W badaniu VEG108844 pacjentów (N=1110) z lokalnie zaawansowanym i (lub) rozsianym RCC, którzy wcześniej nie otrzymali leczenia systemowego, randomizowano do grupy otrzymującej nieprzerwanie pazopanib w dawce 800 mg raz na dobę lub sunitynib w dawce 50 mg raz na dobę w cyklach 6-tygodniowych obejmujących 4 tygodnie leczenia, po których następowała 2 tygodniowa przerwa.

Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była ocena i porównanie PFS u pacjentów leczonych pazopanibem i u pacjentów leczonych sunitynibem. Charakterystyka demograficzna była podobna w obydwu ramionach badania. Charakterystyka choroby w momencie diagnozy i na etapie kwalifikacji była zrównoważona w obydwu ramionach badania, przy czym większość pacjentów miała histologicznie rozpoznanego raka jasnokomórkowego i chorobę w IV stopniu zaawansowania.

W badaniu VEG108844 osiągnięto pierwszorzędowny punkt końcowy PFS oraz wykazano pazopanib nie jest gorszy od sunitynibu, ponieważ górna granica 95% przedziału ufności współczynnika ryzyka była poniżej określonego w protokole badania marginesu non-inferiority wynoszący 1,25. Ogólne wyniki oceny skuteczności przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Ogólne wyniki oceny skuteczności pazopanibu w RCC (VEG108844)**

Punkty końcowe	Pazopanib N = 557	Sunitynib N = 553	HR (95% CI)
PFS Mediana (miesiące) (95% CI)	8,4 (8,3; 10,9)	9,5 (8,3; 11,0)	1,047 (0,898; 1,220)
OS Mediana (miesiące) (95% CI)	28,33 (26,0; 35,5)	29,1 (25,4; 33,1)	0,915 <sup>a</sup> (0,786; 1,065)

HR - Współczynnik ryzyka; PFS - przeżycie bez progresji choroby; <sup>a</sup> wartość p = 0,245 (2-stronna)

Analizę PFS w podgrupach przeprowadzono dla 20 czynników demograficznych i prognostycznych. 95% przedziały ufności dla wszystkich podgrup zawierają współczynnik ryzyka równy 1. W trzech najmniejszych z 20 podgrup estymacja punktowa współczynnika ryzyka przekroczyła 1,25, tj. u pacjentów nie poddanych nefrektomii (n=186, HR=1,403, 95% CI (0,955; 2,061)), wyjściowym LDH > 1,5 x GGN (n=68, HR=1,72, 95% CI (0,943; 3,139)) i niekorzystnym rokowaniem według kryteriów MSKCC (n=119, HR=1,472, 95% CI (0,937; 2,313)).

### Bezpieczeństwo

Do bardzo często ( $\geq 1/10$ ) występujących działań niepożądanych produktu Votrient związanych z leczeniem RCC należą:

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: zmniejszenie łaknienia
- Zaburzenia układu nerwowego: zaburzenia smaku, bóle głowy
- Zaburzenia naczyniowe: nadciśnienie tętnicze
- Zaburzenia żołądka i jelit: biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: zmiana koloru włosów, zespół erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, łysienie, wysypka
- Zaburzenia nerek i dróg moczowych: białkomocz
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: uczucie zmęczenia
- W badaniach diagnostycznych: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

## 6. Konkurencyjność cenowa

W poniższej tabeli przedstawiono dostępne ceny i koszty ocenianej technologii lekowej oraz technologii alternatywnych.

**Tabela 16. Ceny i koszty produktu leczniczego Torisel (temsylolimus) oraz technologii alternatywnej**

Produkt	Źródła danych	Cena brutto leku za opakowanie jednostkowe [zł]	Koszt 3-miesięcznej terapii brutto [zł]
Torisel (temsylolimus) 30 mg, 1 amp.	według wniosku dołączonego do zlecenia MZ	██████████	██████████
	Obwieszenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	3 078,61* (brutto) <sup>B</sup>	36 943,32* (brutto) <sup>B</sup>
Sutent (sunitynib) <sup>^</sup> 50 mg, 28 tabl.	Obwieszenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	21 308,04 (brutto) <sup>B</sup>	42 616,08 (brutto) <sup>B</sup>
Votrient (pazopanib) <sup>^^</sup> 400 mg, 30 tabl.	Obwieszenie MZ z dnia 24 sierpnia 2020 r.	6 259,68 (brutto) <sup>B</sup>	37 558,08 (brutto) <sup>B</sup>

<sup>A</sup> podana we wniosku wartość netto terapii + VAT (8%)

<sup>B</sup> cena hurtowa brutto z Obwieszczenia MZ (uwzględnienia VAT (8%) i marżę hurtową (5%)).

\* różnice w kwotach wynają z zaokrągłeń

\*\* dnia 27.10.2020 r. otrzymano od MZ korektę do zlecenia, w której wskazano, iż „właściwa wartość wnioskowanej terapii (12 ampułek leku) wynosi: ██████████ zł netto”.

<sup>^</sup> dawkowanie na podstawie ChPL: 50 mg na dobę przez 4 tygodnie + dwa tygodnie przerwy, co stanowi pełny cykl 6 tygodni (założono, że pacjent przyjmie dwa 6-tygodniowe cykle w ciągu 3 miesięcy)

<sup>^^</sup> dawkowanie na podstawie ChPL: 800 mg raz na dobę (założono, że pacjent przyjmie 6 opak. leku Votrient w ciągu 3 miesięcy)

Według wniosku załączonego do zlecenia MZ koszt 3-miesięcznej terapii temsylolimusem wynosi ok. ██████████ zł (netto) / ██████████ zł (brutto).

### Technologia alternatywna

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).

W przypadku wydania przez Ministra Zdrowia zgody na pokrycie kosztów ocenianego leku w ramach RDTL, pacjent nie będzie ponosił kosztów tego leczenia.

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 nie uwzględnienia kosztu wymaganej premedykacji.

## 7. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z opiniami uzyskanymi w ramach prac nad opracowaniem OT.422.51.2020 (sunitynib we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy [ICD-10: C64] w stadium rozsiewu) liczba pacjentów z nccRCC, u których można zastosować sunitynib wyniesie:

- około 30 pacjentów rocznie (wg prof. Macieja Krzakowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej);
- około 50 pacjentów (wg dr Emilii Filipczyk-Cisarż, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie onkologii klinicznej);
- około 80-100 pacjentów (wg dr Wiesława Bala, Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie onkologii klinicznej).

Należy jednak mieć na uwadze, iż powyższe opinie odnosiły się do zlecenia dot. nccRCC oraz następującymi informacjami na temat stanu klinicznego:

- *„dotychczas brak leczenia farmakologicznego, wcześniejsze leczenie: nefrektomia;*
- *dokładne rozpoznanie: rak chromofobny pT3aN0, rozsiew do wątroby i kości;*
- *stan po leczeniu raka brodawkowatego tarczycy pT1a;*
- *brak możliwości zastosowania leczenia temsylolimusem w ramach programu lekowego (dobry stan sprawności, prawidłowe wyniki badań, nie znajduje się w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu wg skali MSKCC).”*

W związku z powyższym nie jest możliwe oszacowanie liczby pacjentów, u których można zastosować wnioskowaną technologię lekową w ramach RDTL. Koszty ocenianej technologii lekowej, wynikające ze zgody Ministra Zdrowia na jej finansowanie ze środków publicznych w ramach RDTL na 1 pacjenta, przedstawiono w rozdziale 6 niniejszego opracowania.

## 8. Piśmiennictwo

Badania pierwotne i wtórne	
Lee 2019	Jii Bum Lee, Hyung Soon Park, Sejung Park et al. Temsirolimus in Asian Metastatic/Recurrent Non-clear Cell Renal Carcinoma. <i>Cancer Res Treat.</i> 2019;51(4):1578-1588
Lee 2018	In Hee Lee, Byung Woog Kang, Jong Gwang Kim et al. Comparison of three risk stratification models for non-clear cell renal cell carcinoma patients treated with temsirolimus as first-line therapy. <i>Korean J Intern Med.</i> 2020 Jan;35(1):185-193.
Rekomendacje kliniczne	
ESMO 2019	ESMO: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Annals of Oncology</i> 2019; 30: 706–720
PTOK 2020	Wysocki P. i in. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym. <i>Oncol. Clin. Pract.</i> 2020, 16.
Pozostałe publikacje	
ChPL Torisel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Torisel [data ostatniej aktualizacji: 21.02.2019 r.] <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/torisel</a>
ChPL Sutent	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent [data ostatniej aktualizacji: 27.11.2019 r.] <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/sutent</a>
ChPL Votrient	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient [data ostatniej aktualizacji: 19.08.2020 r.] <a href="https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient">https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/votrient</a>
Obwieszczenie MZ	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 24 sierpnia 2020 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 września 2020 r. (Dz.Urz. Min. Zdr. 2020.11),
Szczeklik 2018	Książek A., Załuska W.: Nowotwory układu moczowego. W: Gajewski P. (red.): Interna Szczeklika 2018. Medycyna Praktyczna, Kraków 2018; 1627-1629.
PTOK 2013	Stelmach A., i in.: Rak nerki w: Stelmach A., Potemski P. (red.): Nowotwory układu moczowopłciowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
OT.422.51.2020	Opracowanie w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych Sutent(sunityn b) we wskazaniu: rak nerkowokomórkowy niejasnokomórkowy (ICD-10: C64) w stadium rozsiewu, OT.422.51.2020, Data ukończenia: 3 czerwca 2020r.
SRP 82/2013	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)” <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/SRP/U_15_227_130527_stanowisko_82_Torisel.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/SRP/U_15_227_130527_stanowisko_82_Torisel.pdf</a> (dostęp: 27.10.2020 r.)
REK 58/2013	Rekomendacja nr 58/2013z dnia 27 maja 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Torisel (temsylolimus); koncentrat i roztwór do sporządzania roztworu do infuzji; 30 mg; 1 fio ka (szklana) 1,2 ml koncentratu (25 mg/ml) oraz 1 fio ka (szklana) 2,2 ml roztworu do infuzji; kod EAN: 5909990080663 w ramach programu lekowego „Leczenie temsylolimusem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego w grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu (ICD-10: C64)” <a href="https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/REK/RP_58_2013_AL_Torisel.pdf">https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2013/042/REK/RP_58_2013_AL_Torisel.pdf</a> (Dostęp: 27.10.2020 r.)
EAU 2020	European Association of Urology: Ljungberg B., et al.: Renal Cell Carcinoma <a href="https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#1">https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/#1</a> (data dostępu: 27.10.2020 r.)

## 9. Załączniki

### 9.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 17. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (data wyszukiwania: 15.10.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	"temsirolimus" or "Torisel" or "CCI-779"	1,601
2	((("non-clear" OR "non clear") AND ("renal cell" OR "kidney") AND ("cancer" OR "carcinoma")) OR "nccRCC"	429
3	("chromophob*" AND ("renal cell" OR "kidney") AND ("cancer" OR "carcinoma")) OR "chRCC" OR "CRCC"	2,014
4	#2 OR #3	2,329
5	#1 AND #4	59