



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ewerolimus (Afinitor[®])
w leczeniu pacjentów z rakiem nerki
Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-0384

Warszawa, lipiec 2011

W przygotowaniu raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych: [REDAKTION] (pomoc w uzyskaniu dostępu do pełnych tekstów publikacji).

Osoby uczestniczące w pracach nad oceną raportu zadeklarowały brak konfliktu interesów.

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

[REDAKTION]
[REDAKTION]
[REDAKTION]
[REDAKTION]
[REDAKTION]
[REDAKTION]
[REDAKTION]

Otrzymano opinie od ekspertów, których nazwiska zapisano pogrubioną czcionką.

Po zapoznaniu się z przedstawionym konfliktem interesów, decyzją Dyrektora OT opinia następujących ekspertów została dopuszczona do procesu oceny przedmiotowego zagadnienia:

1. [REDAKTION] (opinia z dnia 6.04.2011 r. otrzymana 15.04.2011 r.)

W niniejszym raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej wykorzystano także stanowisko uzyskane od:

1. [REDAKTION] **Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do leków: ewerolimus (Afinitor®) oraz sunitynib (Sutent®)**
2. [REDAKTION] (opinia z dnia 13.04.2011 r. otrzymana 19.04.2011 r.). **Ekspert zgłosił konflikt interesów**

Dodatkowo wykorzystano opinię nt TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego” przekazaną przez:

1. [REDAKTION] (opinię z dnia 02.05.11r. otrzymano 09.05.2011r.) wraz ze stanowiskiem w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: sorafenib, interferon alfa, sunitynib, pazopanib. **Ekspert zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do leków: sunitynib (Sutent®), pazopanib (Votrient®), sorafenib (Nexavar®). Nieznany konflikt interesów w odniesieniu do produktu Afinitor®**
2. [REDAKTION] (opinia z dnia 06.06.2011r., otrzymana 08.06.2011r.)

Zastosowane skróty:

Ustawa – Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz. U. z 2008 r. Nr 164 poz. 1027 z późn. zm.)

Rozporządzenie – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r. w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego (DZ.U. z 2009 r. nr 222 poz. 1773)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

ADR	Adeverse Drug Reaction – działanie niepożądane leku
AE	Analiza Ekonomiczna
AEK	Analiza Efektywności Klinicznej
ALAT	AlanineAminoTransferase – aminotransferaza alaninowa
AspAT	AsparaginoAminoTranferase – aminotransferaza asparaginianowa
aRCC	Advanced Renal Cell Carcinoma – zaawansowany rak nerkowokomórkowy
bd	brak danych
BIA	Budget Impact Analysis – analiza wpływu na budżet
BSC	Best Supportive Care – najlepsze leczenie wspomagające

CEA	Cost-Effectiveness Analysis – analiza kosztów-efektywności
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Confidential Interval – przedział ufności
CR	Complete Response – całkowita odpowiedź na leczenie
CT	Computer Tomography – tomografia komputerowa
CUA	Cost-Utility Analysis – analiza kosztów-użyteczności
EORTC QLQ-C30	European Organization for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30
EVE	Ewerolimus
FKSI-DRS	Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index – Disease-Related Symptoms
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio – hazard względny
HRQoL	Health Related Quality of Life – jakość życia związana ze zdrowiem
KPS	Karnofsky's Patient Serviceability – stan sprawności pacjenta wg Karnofsky'ego
ICD	International Classification of Diseases – międzynarodowa klasyfikacja chorób
ICER	Incremental Cost-Effectiveness Ratio – Inkrementalny Współczynnik Efektywności Kosztów
IL-2	Interleukina-2
INF α	Interferon α
ITT	Intention To Treat – analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
Jadad	Skala oceny jakości klinicznych badań eksperymentalnych
KRN	Krajowy Rejestr Nowotworów
LYG	Life Year Gained – zyskane lata życia
MID	Minimal Important Difference – minimalna różnica istotna klinicznie
mITT	modified Intention To Treat – zmodyfikowana analiza wyników w grupach wyodrębnionych zgodnie z zaplanowanym leczeniem
mRCC	metastatic Renal Cell Carcinoma – przerzutowy rak nerkowokomórkowy
MRI	Magnetic Resonance Imaging – rezonans magnetyczny
mTOR	mammalian Target of Rapamycin – ssaczy cel rapamycyny
MZ	Minister Zdrowia
NCT	Nonrandomized Clinical Trial – nierandomizowane badanie kliniczne
nd	nie dotyczy
NNT	Number Needed to Treat – liczba osób, które należy poddać danej terapii, aby zapobiec wystąpieniu jednego niekorzystnego wyniku klinicznego lub uzyskać pozytywny efekt w określonym czasie
OR	Odds Ratio – iloraz szans
ORR	Objective Response Rate – obiektywna odpowiedź na leczenie
OS	Overall Survival – całkowity czas przeżycia
PF	Patient Functionality – funkcjonowanie fizyczne pacjenta
PFS	Progression-Free Survival – czas wolny od progresji
PP	Per Protocol analysis – analiza per protocol/zgodna z protokołem
PR	Partial Response – częściowa odpowiedź na leczenie
PRO	Patient-Reported Outcomes - wyniki raportowane przez pacjentów
PS	Patient Serviceability – stan sprawności pacjenta
QALY	Quality-Adjusted Life Year – lata życia skorygowane o jakość
QoL	Quality of Life – jakość życia
RCC	Renal Cell Carcinoma – rak nerkowokomórkowy
RCT	Randomised Clinical Trial – randomizowane badanie kliniczne
RD	Risk Difference – różnica ryzyka
RECIST	Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kryteria oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych
RR	Relative Risk – ryzyko względne
RSS	Risk Sharing Scheme – umowa/schemat podziału ryzyka
TKI	Tirosine Kinase Inhibitors – Inhibitor kinazy tyrozynowej
TPZ	Terapeutyczny Program Zdrowotny
USG	Ultrasonografia
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VEGFR	Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – receptor czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny.....	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	8
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli.....	9
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	9
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	10
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.3.1.	Interwencje	11
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	11
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	12
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	12
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie.....	12
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	12
2.3.2.	Komparatory	13
2.3.2.1.	Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu	14
2.3.2.2.	Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję.....	14
2.3.2.3.	Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	14
2.3.2.4.	Najszybsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce	15
2.3.2.5.	Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce.....	15
2.3.2.6.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	15
3.	Opinie ekspertów i Prezesa NFZ	15
3.1.	Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego	17
3.2.	Opinia Prezesa NFZ.....	17
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej.....	17
4.1.	Rekomendacje kliniczne.....	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	19
5.	Finansowanie ze środków publicznych	21
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce.....	21
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	22
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	24
6.1.	Analiza kliniczna	24
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	24
6.1.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	27
6.1.3.	Wyniki analizy klinicznej	28
6.1.3.1.	Skuteczność (efektywność) kliniczna	28
6.1.3.1.1.	Informacje z raportu.....	28
6.1.3.2.	Inne odnalezione informacje	29
6.1.3.3.	Bezpieczeństwo.....	30
6.1.3.3.1.	Informacje z raportu.....	30
6.1.3.3.2.	Inne odnalezione informacje	32
6.2.	Analiza ekonomiczna	33
6.2.1.	Metodologia analizy ekonomicznej	33
6.2.2.	Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi.....	34
6.2.3.	Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej	35
6.2.3.1.	Informacje z raportu.....	35
6.2.4.	Metodologia oceny	37
6.2.5.	Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM.....	37
6.2.6.	Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia	38
6.2.6.1.	Informacje z raportu.....	38
6.2.7.	Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne	39
7.	Podsumowanie	40
7.1.	Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę.....	40
7.2.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	40
7.3.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu.....	42
8.	Piśmiennictwo	45
9.	Załączniki	46

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego

10-04-20 znak pisma: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 (szczegóły korespondencji opisano 2.3.1.5 niniejszego raportu).

Termin wydania rekomendacji na zlecenie Ministra Zdrowia (RR-MM-DD)

11-07-31 (pismo MZ-PLE-460-8365-416/GB/11 z dnia 2 maja 2011r.)

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus).

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania we wniosku pozostawić niezaznaczone):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne będące przedmiotami ortopedycznymi oraz środki pomocnicze
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
 - w tym: terapeutycznych programów zdrowotnych NFZ

Podstawa zlecenia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

W piśmie z dnia 19 kwietnia 2010 znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10 nie określono na prośbę jakich podmiotów Minister Zdrowia złożył zlecenie, ani nie wskazano, iż jest to zlecenie z urzędu.

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy (brak załączonego do pisma MZ wniosku)

Wnioskowana technologia medyczna:

Ewerolimus

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

Rak nerki

Wnioskodawca (pierwotny):

Ministerstwo Zdrowia

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road, Horsham, West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Substancje czynne zarejestrowane w leczeniu raka nerki, w tym w II linii leczenia:

1. interferon alfa – Alfa Wassermann Polska Sp. z o.o. (Alfaferone®)
Roche Polska Sp. z o.o., (Roferon-A®)
2. bewacyzumab - Roche Polska Sp. z o.o. (Avastin®)
3. **sunitynib – Pfizer Polska Sp. z o.o. (Sutent®)**
4. **sorafenib – Bayer Sp. z o.o. (Nexavar®)**
5. temsyrolimus – Pfizer Polska Sp. z o.o. (Torisel®)
6. **pazopanib - Glaxo Group Ltd (Votrient®)**

Komentarz analityka: Autorzy raportu uwzględnili jako komparator w analizach dotyczących II linii leczenia pacjentów, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF wyłącznie **BSC – najlepsze leczenie wspomagające**. Pozostałe leki zalecane w leczeniu II linii raka nerkowokomórkowego (sorafenib, pazopanib) stosuje się u pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie Ministra Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®) na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz 31h, otrzymano pismem z dnia 19.04.2010r., znak: MZ-PLE-460-8365-246/GB/10. Szczegóły postępowania administracyjnego opisano w punkcie 2.3.1.5 niniejszego raportu.

Ostateczny termin wydania rekomendacji został wyznaczony w piśmie [REDAKTOWANE] z dnia 2 maja 2011 r. znak: MZ-PLE-460-8365-416/GB/11 „do dnia 31 lipca 2011 roku”.

Źródło: Załącznik AW - 1

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C 64 - nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły 3,8% zachorowań nowotworowych u mężczyzn i 2,6% u kobiet w Polsce (w ujęciu liczbowym – ogółem 4164 przypadki zachorowań). Zgony z tego powodu stanowiły odpowiednio 3,0% i 2,4% zgonów nowotworowych (w ujęciu liczbowym – ogółem 2563 przypadki zgonów). Współczynniki zachorowalności i umieralności dla nowotworów złośliwych nerek są najwyższe w najstarszej grupie wieku u obu płci (po 65 roku życia).

Wśród guzów złośliwych nerki rozróżnia się zmiany pochodzenia nabłonkowego (rak nerkowokomórkowy, rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych, rak płaskonabłonkowy, rak przerzutowy) oraz zmiany pochodzenia nienabłonkowego (mezenchymalne, chłoniaki oraz przerzutowe). Rozpoznanie ustalane jest w oparciu o badanie histologiczne. **Najczęściej, bo w ponad 80%, stwierdzany jest rak nerkowokomórkowy (RCC – renal cell carcinoma).** Rzadziej rozpoznawany jest rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych, czyli rak miedniczki nerkowej i moczowodu (ok. 5% wszystkich guzów nerki).

W RCC ze względu na obraz histopatologiczny rozróżnia się rak jasnokomórkowy, rak brodawkowy (oba wywodzące się z komórek cewek bliższych), rak chromofobny oraz *onocytoma*, przy czym **najczęstszym typem jest rak jasnokomórkowy dający w RCC od 65 do 75 odsetek przypadków.**

Klasyczne objawy guza nerki znane jako triada Virchowa (guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz) współwystępują dość rzadko (poniżej 5% chorych), zazwyczaj w stadium zaawansowanej choroby z obecnymi przerzutami. W 40-60% przypadków RCC rozpoznaje się przypadkowo na podstawie badań obrazowych (najczęściej USG) wykonywanych z innych wskazań. W chwili rozpoznania RCC, w 60-70% przypadków zmiana jest ograniczona do nerki, w 10-15% przypadków występują miejscowe przerzuty (węzły chłonne i przylegające narządy), a w 20-25% stwierdza się przerzuty odległe (głównie do płuc, kości, mózgu, wątroby, nadnerczy). 5 lat przeżywa ok 60% chorych, ale tylko poniżej 20% z przerzutami.

Etiologia RCC jest nieznaną. Rolę najprawdopodobniej odgrywają takie czynniki jak: zaburzenia genetyczne (np. związane z inaktywacją genów supresorowych w rodzinie występującym zespole von Hippel - Lindau), palenie papierosów, otyłość z nadciśnieniem tętniczym, szczególnie u kobiet, narażenia zawodowe (wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne, trichloroetylen i perchloroetylen, kadm, azbest), nabyta torbielowatość nerek u chorych leczonych dializami z powodu schyłkowej niewydolności nerek, napromieniowanie miednicy.

Dostępne metody leczenia (dane z 2010 r.) obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmiętej części nerki, tylko u wybranych chorych), embolizację tętnicy nerkowej (jako zabieg przygotowujący do nefrektomii lub jako zabieg paliatywny), paliatywne leczenie operacyjne, chemioterapię i immunoterapię oraz leczenie

adiuwantowe (stosowanie interferonu α po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).

W farmakoterapii chorych z rozsiałym rakiem nerki sama chemioterapia klasyczna (winblastyna, 5-fluorouracyl, floksurydyna) jest nieskuteczna. Czasową poprawę i wydłużenie życia u chorych na RCC w stopniu IV można uzyskać stosując chemoimmunoterapię (chemioterapia plus interferon, niektórzy chorzy otrzymują także interleukinę 2 w dużych dawkach).

Inne, nowsze metody farmakologiczne, dla których w ostatnich latach przedstawiono wyniki badań klinicznych, obejmują leki ukierunkowane molekularnie przeciwko VEGF:

- drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib, pazopanib),
- przeciwciało monoklonalne – bewacyzumab,
- inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus).

Wybór optymalnej terapii RCC powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami stosuje się klasyfikację wg Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC), która uwzględnia 5 czynników rokowniczych (upośledzony stan ogólnej sprawności, obniżenie stężenia hemoglobiny we krwi obwodowej, podwyższenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zwiększenie stężenia wapnia w surowicy krwi oraz krótki czas od rozpoznania do wystąpienia nawrotu choroby poniżej 12 miesięcy). Sumowanie występujących czynników daje wynik klasyfikujący pacjenta do jednej z kategorii prognostycznych:

- rokowanie korzystne – 0 czynników ryzyka,
- rokowanie pośrednie – 1 do 2 czynników ryzyka,
- rokowanie niekorzystne – 3 i więcej czynników ryzyka.

Należy zaznaczyć, że w przypadku nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC nie zostały jeszcze wypracowane obiektywne czynniki predykcyjne.

Ponadto, w dotychczas przeprowadzonych badaniach klinicznych oceniana była głównie farmakoterapia raka nerkowokomórkowego o histologii jasnokomórkowej lub o przeważającej komponentie jasnokomórkowej ze względu na częstsze występowanie takiego typu raka w populacji chorych. Zatem obecnie prowadzone rozważania powinny dotyczyć wyłącznie wspomnianego typu histologicznego RCC.

Algorytm postępowania farmakologicznego w Polsce (stan na połowę 2010 roku) w przerzutowym RCC:

I linia leczenia:

1. Korzystne i pośrednie rokowanie (systemowe leczenie po wykluczeniu możliwości interwencji chirurgicznej):
 - a. Cytokiny (interleukina 2 w dużych dawkach oraz interferon alfa) u chorych o korzystnym rokowaniu po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc
 - b. Sunitinib
 - c. Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem
 - d. Pazopanib
 - e. Sorafenib
2. Niekorzystne rokowanie: Temsyrolimus

II linia leczenia:

- a. Sorafenib
- b. Pazopanib
- c. Ewerolimus w przypadku niepowodzenia terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych VEGF u wybranych chorych w dobrym stanie ogólnym.

Sorafenib i pazopanib wskazane są u chorych z progresją choroby po przyjmowaniu cytokin.

Źródło: [3,4,5], <http://epid.coi.waw.pl/krn/>

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie z uzyskanymi stanowiskami eksperckimi następstwem raka nerki jest:

- przedwczesny zgon (██████████),
Wg ██████████ „Rak nerkowokomórkowy jest nowotworem złośliwym, który często w momencie rozpoznania jest chorobą zaawansowaną (uogólnioną). W momencie rozpoznania u około 30% chorych

występują przerzuty, a u kolejnych 30% chorych do uogólnienia (rozsiewu) dochodzi w ciągu roku od rozpoznania choroby. Zaawansowany rak nerkowo komórkowy jest oporny na leczenie chemioterapią i hormonoterapią, a jedyną opcję terapeutyczną stanowią leki ukierunkowane molekularnie (tzw. terapie celowane). (...) Średni czas przeżycia chorych na zaawansowanego raka nerki wynosi 12 miesięcy”.

- niezdolność do samodzielnej egzystencji (██████████),
- niezdolność do pracy (██████████),
- przewlekłe cierpienie (██████████).

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 6

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Afinitor® (ewerolimus) jest selektywnym inhibitorem mTOR (*mammalian target of rapamycin*). mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasilona w wielu ludzkich nowotworach złośliwych. Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Źródło: Załącznik AW - 4

Terapeutyczny Program Zdrowotny „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”

Przekazany przez MZ pismem z dnia 23.11.2011r. znak: MZ-PL-460-8365-353/GB/10 projekt TPZ „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”, który był przedmiotem obrad RK w dniu 27.06.2011r, **nie uwzględnia** zastosowania substancji czynnej ewerolimus.

Źródło: Załącznik AW - 5

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej wg opinii ekspertów:

- **zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi** - „po zastosowaniu ewerolimusu możliwe jest wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji choroby” (██████████),
- **poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość** (██████████),
- **ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia** – „(..) technologia pozwala na wydłużenie czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej, a więc jest terapią ratującą życie (..). Jest to jedyna technologia o udowodnionej skuteczności w randomizowanym badaniu klinicznym w omawianym wskazaniu. Jednocześnie stosowanie tej terapii związane jest z występowaniem działań niepożądanych, które na ogół są łatwo możliwe do opanowania i nie wpływają niekorzystnie na jakość pacjentów. (..)” (██████████).

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 6

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Tab. Rekomendacje kliniczne leczenia mRCC.

Sytuacja kliniczna	PTOK	EAU 2010	ESMO, 2010	NCCN 2011	EORTG 2009	CKCF 2009	Prescrire 2011
I linia dobre lub pośrednie rokowanie	Cytokiny lub sunitynib, pazopanib, bewacyzumab + interferon alfa)	Sunitynib lub bewacyzumab + interferon alfa	Sunitynib lub bewacyzumab + interferon alfa lub pazopanib	Sunitynib lub bewacyzumab + interferon alfa	Sunitynib lub bewacyzumab + interferon alfa lub pazopanib	BSC lub sunitynib	Interferon alfa lub sunitynib
I linia złe	temsylolimus	temsylolimus	temsylolimus	temsylolimus	temsylolimus	temsylolimus	Interferon alfa lub

rokowanie							temsyrolimus
II linia po terapii cytokinami	Sorafenib lub pazopanib	Sorafenib lub pazopanib	sorafenib	Sorafenib lub pazopanib	sorafenib	Sorafenib	Sorafenib
II linia po TKI	ewerolimus	ewerolimus	ewerolimus	ewerolimus	ewerolimus	ewerolimus	-

European Association of Urology (EAU), European Society Medical Oncology (ESMO), National Comprehensive Cancer Network (NCCN), European Organization for Research and clinical Treatment of Cancer (EORTG), Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF)

„W przypadku braku finansowania ewerolimusu w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym jedyną możliwością leczenia finansowaną ze środków publicznych jest zastosowanie **standardowej opieki paliatywnej** (..), która poprawia jakość życia chorych, nie wpływając jednocześnie na chorobę podstawową”.

Pozostałe leki zalecane w leczeniu II linii raka nerkowokomórkowego (sorafenib, pazopanib) mają inne wskazania: stosuje się je odpowiednio w leczeniu pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 (lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii) oraz u których wcześniej stosowano cytokiny.

Źródło: Załącznik AW - 7, [6]

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tab. Liczebność populacji wnioskowanej wg podmiotu odpowiedzialnego i ekspertów klinicznych.

Źródło	Liczebność populacji wnioskowanej	Metoda szacowania liczebności
BIA / AE	W latach 2011 – 2013 scenariusz nowy I : 300 - 375 scenariusz nowy II: 329 - 412	1. Liczba nowozdiagnozowanych pacjentów: 4081 2. Rak jasnokomórkowy – 80%: 3265 3. Korzystne lub pośrednie rokowanie – 78%: 2547 4. Nefrektomia: 2368 5. Pierwotne uogólnienie – 30% oraz nawrót choroby po nefrektomii – 30% pacjentów bez pierwotnego uogólnienia: 1208 6. Pacjenci leczeni sunitynibem w I linii / leczeni sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem w I linii 7. Progresja w trakcie lub po leczeniu sunitynibem / leczeniu sunitynibem, pazopanibem lub sorafenibem – pacjenci otrzymujący ewerolimus – 45%
Eksperti kliniczni	500-600	oszacowanie na podstawie częstości występowania nowotworu i częstości wskazań do paliatywnego leczenia
	400-500 rocznie	1. Liczba zachorowań na raka nerki wg danych KRN: 4164 2. ok. 60% pacjentów z chorobą zaawansowaną 3. Rak nerki o histologii jasnokomórkowej - 70% 4. Ograniczenie liczebności populacji ze względu na wiele czynników takich jak ograniczenia w dostępności do leczenia anty-VEGF, zły stan ogólny pacjentów, powikłania choroby i wcześniej stosowanych terapii i inne.
	brak wiarygodnych danych	brak wiarygodnych danych

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

„Przyjęto, że każdy pacjent, u którego nie występują medyczne przeciwwskazania do otrzymania tego leku oraz u którego wystąpi progresja choroby po lub w trakcie terapii sunitynibem, sorafenibem lub pazopanibem będzie się kwalifikował do leczenia ewerolimusem w ramach TPZ”.

„Ponieważ ewerolimus może być zastosowany jedynie u osob już leczonych lekiem anty-VEGF, liczba chorych kwalifikujących się do leczenia ewerolimusem zależy od kształtu *Terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia raka nerki*.”

Tab. Liczba chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym leczonych ewerolimusem w latach 2009 – 2010 w Polsce oraz w Europie ogółem (wg Tabeli 6 z AE producenta oraz danych DGL NFZ)

Kraj	Liczba chorych leczonych ewerolimusem				
	Wg danych DGL NFZ		wg danych sprzedażowych producenta		
	2009	2010	2009 ^a	2010	Prognozowana łączna liczba chorych leczonych ewerolimusem w 2010
Europa	nd	nd	■	■	■
Polska	■	■	■	■	■

^a Od momentu dopuszczenia produktu Afinitor do obrotu na terenie UE (3 sierpnia 2009r.); ^b w okresie od stycznia do czerwca; ^c w okresie od stycznia do października

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 6, Załącznik AW - 9, Załącznik AW - 10

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

Substancja chemiczna	Ewerolimus
Postać farmaceutyczna	tabletki 5mg i 10mg (białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć). 1 opakowanie zawiera 30 tabletek
Droga podania	Doustnie
Kod ATC	ATC L04AA
Grupa farmakoterapeutyczna	Selektywne leki immunosupresyjne
Dawkowanie	10mg 1x/dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności.
Dostosowanie dawki w trakcie leczenia	W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie podawania (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor, a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego Afinitor od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
Interakcje	Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor®.

Źródło: Załącznik AW - 9

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 5 czerwca 2007 r. Komisja Europejska uznała ewerolimus za „lek sierocy” (lek stosowany w chorobach rzadkich) w odniesieniu do raka nerki (EU/3/07/449).¹

W dniu 3 sierpnia 2009 r. Komisja Europejska przyznała firmie Novartis pozwolenie na dopuszczenie preparatu Afinitor® do obrotu ważne w całej Unii Europejskiej (numery pozwoleń: EU/1/09/538/001, EU/1/09/538/002, EU/1/09/538/003, EU/1/09/538/004, EU/1/09/538/005, EU/1/09/538/006).

Źródło: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&murl=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

¹ ewerolimus (Certican®) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w innym wskazaniu: w profilaktyce odrzucania narządu u dorosłych biorców allogenicnych przeszczepów nerek lub serca.

Na terenie Stanów Zjednoczonych lek Afinitor® uzyskał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w dniu 3 marca 2009 roku w następujących wskazaniach:

- zaawansowany rak nerkowokomórkowy po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem,
- gwiżdżiak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy związany ze stwardnieniem guzowatym u pacjentów, którzy wymagają interwencji terapeutycznej, ale nie są kandydatami do resekcji.

Źródło: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/022334s6lbl.pdf

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Afinitor® (ewerolimus) jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Źródło: Załącznik AW - 4

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Leczenie raka nerki.

Źródło: Załącznik AW - 1

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tab. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
██████████	II linia leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego
██████████	„Technologia medyczna Afinitor (ewerolimus) jest wskazana do stosowania u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF. Do leków anty-VEGF zaliczyć można: inhibitory kinaz tyrozynowych (spośród zarejestrowanych: sorafenib, sunitynib, pazopanib), przeciwciała monoklonalne anty-VEGF (bewacyzumab)”
██████████	-

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 6

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Pismem z dnia 19.04.2010r., znak MZ-PL-460-8365-246/GB/10 Ministerstwo Zdrowia zleciło „przygotowanie rekomendacji prezesa Agencji w sprawie usunięcia przedmiotowych świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany ich poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków ich realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzących w skład programu terapeutycznego chemioterapii niestandardowej)”, w tym „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)”.

Pierwotny termin oceny przedmiotowej technologii wyznaczony na 30.09.2010r. uległ zmianie na 31.12.2010r. (pismo z dnia 25.05.2010r., znak MZ-PL-460-8365-268/GB/10). Następnie MZ poprosił o przygotowanie rekomendacji Prezesa AOTM „w terminie 4 miesiące od dnia otrzymania analiz farmakoekonomicznych od podmiotu odpowiedzialnego” (pismo z dnia 14.06.2010r., znak MZ-PL-460-8365-274/GB/10). W piśmie z dnia 7.03.2011r., znak MZ-PL-460-8365-395/GB/11 podkreślono, iż ze względu na inną podstawę i wcześniejszy termin wydania rekomendacji, wskazany dla oceny TPZ termin 30.06.2011r. nie obowiązuje w przypadku leku Afinitor®. Ostateczny termin wydania rekomendacji został określony w piśmie ██████████ z dnia 02.05.2011 r. znak: MZ-PL-460-8365-416/GB/11. Pierwotnie wskazany termin został przesunięty „do dnia 31 lipca 2011 roku”.

Źródło: Załącznik AW - 1

Postępowanie administracyjne – terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”

Obecnie we wskazaniu wg ICD-10 C64 finansowany jest terapeutyczny program zdrowotny „Leczenie raka nerki” (świadczenie 03.0000.084.02), obejmujący substancję czynną sunitynib, którego ocenę zleciło MZ pismem z dnia 13.09.2010r., znak MZ-PLE-460-8365-320/GB/10 MZ, jednocześnie przekazując zmodyfikowaną wersję TPZ uwzględniającą następujące produkty lecznicze: interferon alfa, sorafenib, sunitynib.

W dniu 26.11.2010 r. pismem znak MZ-PLE-460-8365-353/GB/10 MZ przekazało **aktualną wersję terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”** (obejmującego substancje czynne: interferon-alfa-2a, sunitynib, pazopanib, sorafenib) otrzymaną od Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej (pismo znak KK/831/2010).

Do pisma z dnia 21.01.2011r. przekazującego analizy HTA dla produktu leczniczego Afinitor®, firma Novartis dołączyła „wstępną propozycję zaktualizowanego programu terapeutycznego konsultowaną w środowisku onkologów i uwzględniającą Afinitor® (ewerolimus) jako lek II-ego rzutu”.

Substancje czynne: uwzględnione w projekcie TPZ przekazanym przez MZ stanowiły przedmiot obrad Rady Konsultacyjnej w dniu 27.06.2011r.

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>, Załącznik AW - 5, Załącznik AW - 12

Podmiot odpowiedzialny firma Novartis Poland Sp. z o.o. pismem z dnia 29 marca 2011 r. w uzupełnieniu analiz HTA dotyczących leku Afinitor® w leczeniu II rzutu raka nerki, przekazał raport z audytu podstawowego dla ww. analiz, który został przeprowadzony w grudniu 2010 r. przez HTA Audit Nowicki, Łanda Sp. j.

Jakość analiz oceniono:

- analiza problemu decyzyjnego - dobra z pewnymi ograniczeniami,
- analiza efektywności klinicznej - dobra
- analiza ekonomiczna - dostateczna
- analiza wpływu na system ochrony zdrowia - wysoka.

Najważniejsze uwagi wymienione w raporcie z audytu:

1. Analiza efektywności klinicznej m. in.: zawężenie obszaru wyszukiwania badań poprzez zapytanie o metodykę badań (przy stosunkowo niewielkiej liczbie publikacji uzyskanych dla populacji i interwencji), brak oceny bezpieczeństwa w oparciu o badania obserwacyjne ewentualnie wyjaśnienie, że nie odnaleziono takich badań, brak definicji niektórych punktów końcowych.
2. Analiza ekonomiczna ukierunkowana na uzasadnienie ceny m.in.: nie stosowanie jednolitej terminologii, nieścisłości dotyczące obliczania kosztów działań niepożądanych, brak rozważenia czy PFS nie byłby większy w przypadku nie zastosowania cross-over, konieczność umieszczenia rozdziału dotyczącego efektywności kosztów dla OS przed ograniczeniami i dyskusją, pytania w ankiecie przeprowadzanej wśród ekspertów powinny być bardziej precyzyjne.
3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia m.in.: stwierdzono niespójności w obliczeniach odsetka pacjentów z rakiem jasnokomórkowym, a także farmakoterapii stosowanej po leczeniu interferonem, brak określenia czasu trwania terapii dla której został przedstawiony całkowitego kosztu różniącego jednego pacjenta.

Źródło: Załącznik AW - 13

2.3.2. Komparatory

Tab. Ewerolimus i jego komparatory – leczenie zaawansowanego RCC

Substancja czynna	Podmiot odpowiedzialny	Stanowisko eksperckie					Badanie kliniczne	Rekomendacje II-III linia	Rejestracja RCC
		A	B	C	D	E			
ewerolimus	x					x	x	x	Pacjenci, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF
sorafenib		x	x	x	x	x		x	Po niepowodzeniu wcześniejszej terapii INFα albo IL-2 lub pacjenci niekwalifikujący się do takiej terapii.

pazopanib		x	x					x	<ul style="list-style-type: none"> I linia aRCC pacjenci, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu aRCC
sunitynib									Leczenie aRCC/mRCC
BSC / brak terapii	x	xx	xx	xx	xx	xx	x		nd

A – interwencja obecnie stosowana w przedmiotowym wskazaniu; B- interwencja, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną interwencję; C - najtańsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; D - najskuteczniejsza interwencja stosowana w danym wskazaniu w Polsce; E - interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danym wskazaniu w Polsce; x – dana interwencja została wskazana jako komparator

W opinii podmiotu odpowiedzialnego „jedynym komparatorem dla ewerolimusu jest standardowa opieka paliatywna. (...) Według aktualnej praktyki klinicznej i zaleceń PTOK w Polsce u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF stosowany jest jedynie ewerolimus”.

Źródło: Załącznik AW - 7

W kolejnych punktach raportu przedstawiono informacje z otrzymanych od ekspertów klinicznych stanowisk dotyczących zasadności finansowania produktu leczniczego Afinitor® w raku nerki.

2.3.2.1. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu

Tab. Interwencje stosowane obecnie w Polsce w przedmiotowym wskazaniu wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
██████████	„W ramach drugiej linii leczenia chorzy na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego otrzymują obecnie sorafenib lub pazopanib.”
██████████	„Brak. Zgodnie z polskimi rekomendacjami ewerolimus jest jak dotychczas jedynym lekiem o udowodnionej aktywności u chorych z progresją w czasie lub po zastosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych”
██████████	„Brak alternatywy.”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 7

2.3.2.2. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję

Tab. Interwencje, które zgodnie z aktualną wiedzą medyczną mogą zostać zastąpione przez wnioskowaną interwencję wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
██████████	„Stosowanie ewerolimusu w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest postępowaniem alternatywnym wobec sorafenibu lub pazopanibu.”
██████████	„Brak”
██████████	„Brak alternatywy.”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 7

2.3.2.3. Najtańsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Najtańsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
██████████	„W Polsce najtańszą metodą drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest obecnie stosowanie sorafenibu.”
██████████	„Brak”

	„Brak innej technologii.”
--	---------------------------

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 7

2.3.2.4. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Najskuteczniejsza interwencja stosowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
	„Najskuteczniejszą metodą drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego jest obecnie stosowanie sorafenibu.”
	„Brak”
	„Brak innej technologii.”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 7

2.3.2.5. Interwencja rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego w danej chorobie, stanie zdrowia lub wskazaniu w Polsce

Tab. Interwencja rekomendowana w przedmiotowym wskazaniu w Polsce wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Opinia
	„Stosowanie ewerolimusu w ramach drugiej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego można porównać z leczeniem sorafenibem.”
	„Brak”
	„Brak innej rekomendowanej strategii terapeutycznej.”

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 7

2.3.2.6. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Rada Konsultacyjna AOTM i Prezes AOTM wydali dotychczas 14 stanowisk/uchwał oraz rekomendacji dotyczących finansowania technologii lekowych w leczeniu raka nerki.

Tab. Dotychczas wydane rekomendacje i stanowiska we wnioskowanym wskazaniu (rak nerki):

Substancja czynna	Rekomendacja
Sunitynib	Rekomendacja nr 48/2011 z dnia 27 czerwca 2011r. Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego (...)
	Rekomendacja nr 47/2011 z dnia 27 czerwca 2011r. Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu programów zdrowotnych świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sunitynib” w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego w dotychczasowym brzmieniu.
	Stanowisko nr 19/05/2009 z dnia 2 marca 2009 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki z przerzutami, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, pod warunkiem zapewnienia kosztowo efektywnego sposobu finansowania
	Uchwała nr 56/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu raka nerki zaawansowanego lub z przerzutami

	<p>Uchwała nr 14/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sunitynibu (Sutent®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki lub z przerzutami</p>
Bewacyzumab (w skojarzeniu z IFN-alfa)	<p>Rekomendacja nr 49/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym przy wykorzystaniu produktu leczniczego bewacyzumab (Avastin®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 28/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z rakiem nerkowokomórkowym z wykorzystaniem produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) [w skojarzeniu z interferonem alfa-2a] w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>
	<p>Stanowisko nr 38/11/2009 z dnia 25 maja 2009r. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych bewacyzumabu (Avastin®) w leczeniu raka nerkowokomórkowego, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego</p>
Temsirolimus	<p>Rekomendacja nr 47/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego temsirolimus (Torisel®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 26/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Torisel® (temsirolimus), w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego</p>
Sorafenib	<p>Rekomendacja nr 50/2011 Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej sorafenib” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w II linii leczenia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania.</p>
	<p>Rekomendacja nr 48/2009 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 14 grudnia 2009r. Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego sorafenib (Nexavar®) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia, jako świadczenia gwarantowanego”.</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 27/10/26/2009 z dnia 14 grudnia 2009r. Rada Konsultacyjna nie uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „leczenie chorych z zaawansowanym rakiem nerki z wykorzystaniem produktu leczniczego Nexavar® (sorafenib) w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego.</p>
	<p>Uchwała nr 22/07/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r. Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych sorafenibu (Nexavar®) w II rzucie leczenia zaawansowanego raka nerki.</p>
Pazopanib	<p>Rekomendacja nr 49/2011 Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego – zgodnie z nowym brzmieniem projektu programu zdrowotnego (...)</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

3. Opinie ekspertów i Prezesa NFZ

3.1. Opinie ekspertów w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowokomórkowego” (opis projektu zgodnie z załącznikiem Załącznik AW - 5):

Poniżej przedstawiono opinie ekspertów, którzy przekazali stanowiska w sprawie zasadności finansowania ze środków publicznych substancji czynnych: sorafenib, interferon alfa, sunitynib, pazopanib jako świadczenia gwarantowanego z zakresu terapeutycznych programów zdrowotnych w leczeniu pacjentów z rakiem nerki wraz z **ogólnymi uwagami do projektu programu**, o ile odnosiły się do przedmiotu niniejszego raportu – produktu leczniczego ewerolimus:

- „Program powinien uwzględniać sunitynib i interferon- α oraz sorafenib (w przyszłości do rozważenia – temsyrolimus w pierwszej linii leczenia chorych z grupy niekorzystnego rokowania oraz ewerolimus w drugiej linii leczenia)” (██████████).
- „Nie przewidziano także w ramach programu dostępu do leczenia w II linii chorych po stosowaniu inhibitorów wielokinazowych ujętych w programie. Powszechnie akceptowanym standardem jest leczenie tej grupy chorych Ewerolimusem. Brak ten, wydaje się, powinien być szybko uzupełniony przez włączenie Ewerolimusu do listy leków stosowanych w tym programie, tak by II linia leczenia w rzeczywistości zaistniała. Chorzy, zwłaszcza ci, którzy uzyskali długotrwałą odpowiedź na leczenie inhibitorami kinaz (sunitynib, pazopanib) w I linii powinni mieć dostęp do dalszej terapii” (██████████).

Źródło: Załącznik AW - 14, Załącznik AW - 15

3.2. Opinia Prezesa NFZ w sprawie zapisów projektu terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” (opis projektu zgodnie z załącznikiem Załącznik AW - 5):

Pismem z dnia 06.06.2011r. znak NFZ/CF/DGL/2011/073/0159/W/15201/MJ ██████████ ██████████ przekazał m.in. następujące informacje związane z projektem terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”, które odnosiły się również do przedmiotu niniejszego raportu – produktu leczniczego ewerolimus:

„Zasadniczą uwagą dotyczącą przygotowywanych rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej – leczenie raka nerki w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, biorąc pod uwagę proponowany projekt terapeutycznego programu zdrowotnego jest fakt, iż nie uwzględnia on finansowania w ww. wskazaniu substancji czynnej ewerolimus (Afinitor®), która jest obecnie finansowana w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. W korespondencji z Ministerstwem Zdrowia Fundusz wielokrotnie podkreślał, że rekomendacja NICE dla ewerolimusu w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego jest negatywna oraz, że leczenie tą substancją czynną w ramach chemioterapii niestandardowej generuje znaczne koszty dla płatnika publicznego.”

Źródło: Załącznik AW - 10

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

Tab. Wykaz odnalezionych rekomendacji - ewerolimus w leczeniu raka nerki.

Kraj / region	Organizacja	Rok wydania	Rodzaj rekomendacji
Rekomendacje kliniczne			
Polska	PTOK	2010	Pozytywna z ograniczeniami
Europa	EAU	2010	Pozytywna
	ESMO	2010	Pozytywna
	EORTC	2009	Pozytywna
Francja	Prescrire	2011, 2010	Negatywna
Hiszpania	CAMUH	2011	Pozytywna
Niemcy	DGHO	2011	Pozytywna
Kanada	HC	2010	Pozytywna
	CCO	2009	Pozytywna
	CKCF	2009	Pozytywna

USA	NCCN	2011	Pozytywna
Rekomendacje finansowe			
Francja	HAS	2010	Pozytywna
Holandia	CVZ	2010	Pozytywna
Szkocja	SMC	2010	Negatywna
Szwecja	TLV	2010	Pozytywna
Wielka Brytania	NICE	2011	Negatywna
Australia	PBAC	2009, 2010	Negatywna
Kanada	CED	2011	Negatywna/Pozytywna

4.1. Rekomendacje kliniczne

Polska, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2010

U chorych na RCC, u których w pierwszej linii leczenia stosowano cytokiny i pozostających — mimo progresji choroby — w bardzo dobrym stanie sprawności ogólnej należy przede wszystkim rozważyć podjęcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej — sorafenibem lub pazopanibem. Wprawdzie terapia **ewerolimusem** wpływa na znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji u chorych wcześniej otrzymujących sunitynib lub sorafenib, jednak **rzeczywista korzyść kliniczna jest niewielka**. Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi ewerolimus pozostaje jednak opcją terapeutyczną u chorych w dobrym stanie ogólnym, u których doszło do progresji po stosowaniu inhibitorów kinaz tyrozynowych VEGFR. Sekwencyjne podawanie inhibitorów kinaz w rutynowej praktyce klinicznej nie znajduje uzasadnienia.

Źródło: www.opk.viamedica.pl

USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011

U pacjentów z nieresekcyjnym RCC w stadium IV lub nawrotowym, z przewagą typu jasnokomórkowego **ewerolimus jest rekomendowany** po stosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (kategoria I rekomendacji).

Źródło: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf

Europa, European Association of Urology (EAU) 2010

Ewerolimus może być rekomendowany jako terapia drugiej linii po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinazy tyrozynowej (terapia VEGFR) u pacjentów cierpiących na mRCC (kategoria A rekomendacji).

Źródło: <http://www.uroweb.org/gls/EU/EAU%20Guidelines%20on%20Renal%20Cell%20Carcinoma%20The%202010%20Update.pdf>

Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010

U pacjentów z mRCC typu jasnokomórkowego, u których stosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej zakończyło się niepowodzeniem, **ewerolimus jest standardem leczenia** [rekomendacja I, A].

Źródło: http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v137.full.pdf+html

Europa, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2009

Ewerolimus jest lekiem z wyboru u pacjentów z przerzutowym RCC, u których choroba postępuje po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej (kategoria 1b rekomendacji).

Źródło: <http://www.ejancer.info/article/S0959-8049%2808%2901030-7/fulltext>

Francja, Prescrire 2011, 2010

Prescrire **nie rekomenduje** stosowania **ewerolimusu** w drugiej linii terapii u pacjentów z mRCC – wg grupy nie ma dowodów, aby lek wydłużał czas całkowitego przeżycia, natomiast jego działania niepożądane są liczne i ważne. Prescrire podkreśla, iż wyniki dla zastosowania ewerolimusu po niepowodzeniu terapii inhibitorami TKI są niepewne.

W rekomendacji z 2010r Prescrire określiło ewerolimus jako **“nic nowego”**. Organizacja podkreśla, iż działanie immunosupresyjne ewerolimusu, stosowanego w raku nerki w wyższej dawce, prowadzi do licznych działań niepożądanych. W praktyce wartość tego leku jest wątpliwa, a korzyść kliniczna z zastosowania w leczeniu raka nerki po niepowodzeniu kilku terapii niepewna, stąd lepiej skupić się na poprawie opieki nad pacjentami. Prescrire zauważa też fakt, iż trudność w określeniu momentu progresji choroby jest przedmiotem sporów pomiędzy specjalistami z agencji i badaczy, co osłabia poziom wiarygodności wyników.

Źródło: www.prescrire.org

Hiszpania, Comitè d'Avaluació de Medicaments d'Ús Hospitalari (CAMUH), 2011

Pacjenci otrzymują ewerolimus w 2 i 3 linii leczenia. Ewerolimus to lek dobrze tolerowany, który wykazał skuteczność w zmniejszeniu ryzyka progresji choroby u pacjentów z aRCC o histologii jasnokomórkowej w ogólnie dobrym stanie, u których wcześniejsze leczenie inhibitorami kinazy tyrozynowej zakończyło się niepowodzeniem. Analiza ekonomiczna wykazała, iż ICER dla porównania ewerolimusu z BSC wyniósł >30,000 € QALY.

Źródło: http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/everolimus_carcinoma_renal_aiaqs2011ca.pdf

Kanada, Health Canada (HC) 2010

Na podstawie analizy jakości, efektywności i bezpieczeństwa HC jest zdania, iż stosunek korzyść/ryzyko w przypadku produktu leczniczego Afinitor® jest korzystny u pacjentów z mRCC o histologii jasnokomórkowej, po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem (VEGFr TKI). W populacji tej dotychczas nie wykazano efektywności innej opcji terapeutycznej. Lek wykazuje umiarkowaną toksyczność (główne ADR to zapalenie płuc i infekcje) i prawdopodobnie wydłuża przeżycie pacjentów. Podmiot odpowiedzialny przedstawił plan zarządzania ryzykiem odnośnie m.in. doniesień nt reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B pojawiających się w praktyce klinicznej.

Źródło: http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbd-smd/phase1-decision/drug-med/sbd_smd_2010_afinitor_125809-eng.pdf

Kanada, Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) 2009

Ewerolimus jest lekiem o akceptowalnym profilu toksyczności, który znacząco wydłuża PFS w porównaniu do placebo u pacjentów z mRCC, u których stosowanie sunitynibu lub sorafenibu (lub obu) zakończyło się niepowodzeniem. CKCF zaleca stosowanie ewerolimusu po niepowodzeniu terapii I linii z użyciem innych substancji stosowanych w terapii celowanej.

Źródło: <http://www.kidneycancercanada.ca/dbfiles/165.pdf>

Kanada, Cancer Care Ontario (CCO) 2009

CCO **rekomenduje** ewerolimus w II lub III linii terapii raka nerkowokomórkowego u pacjentów wcześniej leczonych sunitynibem, sorafenibem lub obydwooma lekami w oparciu o 70% redukcję ryzyka progresji choroby.

Źródło: <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43557>

Niemcy, Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie (DGHO) 2011

Ewerolimus stosuje się u pacjentów, u których leczenie sorafenibem, sunitynibem oraz immunoterapią nie przyniosło pożądanych rezultatów. W porównaniu do placebo, znacząco wydłuża czas do wystąpienia progresji choroby.

Źródło: <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien/mein-onkopedia/Nierenkarzinom%20P%20Version%201%200.pdf>

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Francja, Haute Autorite de Sante (HAS) 2010

HAS **rekomenduje** finansowanie leku Afinitor® ze środków publicznych w leczeniu II lub III linii pacjentów z aRCC, u których wystąpił postęp choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii anty-VEGF (sunitynib, sorafenib, bewacyzumab).

Źródło: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/afinitor_-_ct-7009.pdf

Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ) 2010

CVZ **rekomenduje finansowanie** ewerolimusu w ramach załącznika 1b ubezpieczenia zdrowotnego [patrz pkt 5.2. niniejszego raportu]. Ze względu na status **leku sierocego** podmiot odpowiedzialny zwolniono z przedstawienia analizy farmakoekonomicznej. W II linii leczenia chorych z aRCC i korzystnym lub pośrednim rokowaniem ewerolimus ma mniejszą wartość terapeutyczną w porównaniu z sunitynibem / sorafenibem ze względu na brak wystarczających danych. Natomiast w **III linii** po progresji choroby mimo wcześniejszego leczenia interferonem alfa (w monoterapii lub w skojarzeniu z bewacyzumabem), a następnie sorafenibem (lub sunitynibem) lub gdy leczenie to nie jest tolerowane, ewerolimus ma wartość terapeutyczną w porównaniu z BSC. CVZ podkreśla, że obserwowanej w porównaniu ewerolimusu z placebo poprawie PFS

nie towarzyszyła poprawa jakości życia. Profil bezpieczeństwa leku pod względem ciężkości i częstotliwości wydaje się podobny do sunitynibu i sorafenibu.

Źródło: http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1002+everolimus+afinitor.pdf

Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010

Ewerolimus (Afinitor®) **nie jest rekomendowany** w ramach NHS Scotland w leczeniu pacjentów z aRCC, u których wystąpiła progresja choroby w czasie lub po zastosowaniu terapii celowanej VEGF.

Ewerolimus w połączeniu z BSC zwiększa medianę PFS (zastępczy punkt końcowy) o 3 miesiące w porównaniu z placebo + BSC u wcześniej intensywnie leczonych pacjentów, jednakże argumentacja podmiotu uzasadniająca koszty leczenia w stosunku do korzyści zdrowotnych nie była wystarczająca.

Źródło: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/EverolimusAfinitor_Amended_Mar2010.pdf

Szwecja, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2010

TLV rekomenduje finansowanie ewerolimusu (Afinitor®) w terapii RCC. Koszt za QALY jest wysoki, jednakże biorąc pod uwagę charakter choroby wydaje się uzasadniony.

Źródło: http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100907-afinitor.pdf

Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011

NICE **nie rekomenduje** ewerolimusu w leczeniu II linii aRCC, ze względu na fakt, iż terapia ta nie zapewnia korzyści, które uzasadniałyby jej wysoki koszt. W ocenie rozważono 2 wersje zaproponowanego przez podmiot odpowiedzialny „Schematu dostępu pacjenta”: 1) w którym pierwsze opakowanie ewerolimusu jest finansowane przez producenta, a każde kolejne oferowane ze zniżką 5%, szczegóły 2) utajniono.

Źródło: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13437/54111/54111.pdf>

<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/2010089EverolimusForRenalCellCarcinoma.jsp>

Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2009, 2010

PBAC **nie rekomenduje** finansowania ewerolimusu w leczeniu pacjentów z ccRCC w stadium IV po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem ze względu na niepewną korzyść kliniczną w odniesieniu do całkowitego przeżycia oraz wysoki i obciążony niepewnością współczynnik kosztów-efektywności. Jakkolwiek wykazano niewielkie, lecz istotne statystycznie różnice w porównaniu z placebo pod względem PFS, PBAC jest zdania, iż określona radiologicznie progresja nie jest dobrym predyktorem dla przeżycia całkowitego.

W 2010r. podtrzymano negatywną decyzję (populacja: pacjenci z progresją po lub nietolerujący sunitynibu), podkreślając brak bezpośrednich dowodów potwierdzających poprawę OS lub jakości życia oraz niepewność związaną z klinicznym znaczeniem korzyści w postaci zyskanego 3-miesięcznego PFS.

Źródło: <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Everolimus-july10>

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Everolimus-nov09>

Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED) 2011

CED **nie rekomendował** finansowania ewerolimusu (Afinitor®) ze środków publicznych. Jakkolwiek lek ten zmniejsza ryzyko progresji choroby u pacjentów z mRCC, u których wcześniej wystąpiła progresja po alternatywnych terapiach, wysoki koszt nie jest uzasadniony. W oparciu o rekomendację CED decydent podjął decyzję o refundacji ewerolimusu po negocjacjach cenowych z podmiotem odpowiedzialnym.

Źródło: <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/afinitor.pdf>

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Ewerolimus (Afinitor®) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej²

Koszty wg danych DGL NFZ

Tab. Liczba pacjentów oraz koszty refundacji ewerolimusu we wskazaniu wg ICD-10 C64 dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapia niestandardowa wg systemów informatycznych NFZ (stan na 12.05.2011)

Rok	Produkt handlowy	Liczba pacjentów (niepowtarzające się nry PESEL)	Wartość zrealizowana [PLN]
2009	Afinitor®	■	■
2010		■	■

Koszt substancji czynnej ewerolimus

Tab. Koszt ewerolimusu (Afinitor®) w Polsce³.

źródło	Cena netto [PLN]		Cena detaliczna [PLN]		Koszt jednostkowy terapii ewerolimusem ponoszony przez płatnika [PLN]	
	Za opakowanie (30 tabl.)	Za 1 mg	Za opakowanie (30 tabl.)	Za 1 mg	Bez RSS	Z uwzględnieniem RSS
AE producenta	■	■		■	■	■
Dane DGL NFZ	bd		bd		■	nd

^a uwzględnia marżę hurtową i VAT; ^b ■ wg kursu wymiany walut z 2010r.; ^c oszacowanie producenta przy założeniu dobowej dawki ewerolimusu zgodnej z ChPL – 10mg/dzień, możliwości modyfikacji dawki do 5mg/dzień z powodu działań niepożądanych zgodnie z badaniem Motzer 2010 (7% pacjentów), możliwości przerwania leczenia na pewien czas u 38% z powodu działań niepożądanych i nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych oraz mediany czasu leczenia ewerolimusem równej 4,7 miesięcy; ^d oszacowanie własne analityka na podstawie danych DGL NFZ dla 2010r.

Propozycja umowy podziału ryzyka (RSS)

Podmiot odpowiedzialny przedstawił „propozycję zawarcia z płatnikiem (regulatorem) umowy podziału ryzyka (RSS)”, gdzie ■

Jedno opakowanie leku Afinitor® jest wystarczające do zapewnienia choremu miesięcznej terapii. Na podstawie krzywej PFS z badania Motzer 2010 określono, że ■

Wg podmiotu odpowiedzialnego „zapropionowana (..) umowa podziału ryzyka w istotny sposób rekompensuje występujące niepewności” związane z:

² Preparat Certican®, również zawierający substancję czynną ewerolimus, refundowany jest w profilaktyce odrzucania allogenicznego przeszczepów nerek lub serca u dorosłych biorców na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 roku, w sprawie wykazu leków i wyrobów medycznych, wydawanych bezpłatnie ze względu na występowanie u tych chorych chorób przewlekłych (http://www.mz.gov.pl/wwwfiles/ma_struktura/docs/zalacznik1_choroby_22122010.pdf)

³ Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2010 roku, w sprawie wykazu cen urzędowych hurtowych i detalicznych produktów leczniczych i wyrobów medycznych, cena detaliczna produktu Certican® wynosi 32,32 PLN/mg (tabletki 0,25mg) lub 31,65 PLN/mg (tabletki 0,75mg)

- faktem, iż „w badaniu Motzer 2010 nie wykazano istnienia statystycznie istotnych różnic w długości czasu przeżycia całkowitego chorych pomiędzy grupą badaną i kontrolną”, więc „dokonano analizy wyników sprzed zmiany leczenia u chorych w grupie kontrolnej”. Podkreślono, iż „istnieje zatem wysoka szansa, że zastosowanie ewerolimusu wpływa korzystnie na długość życia chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym”.
- oszacowaniem średniej długości stosowania ewerolimusu przez pacjentów.

Źródło: Załącznik AW - 10, Załącznik AW - 11

5.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Wg informacji przekazanej przez podmiot odpowiedzialny w krajach europejskich, w których Afinitor® jest obecnie stosowany, cena netto wynosi od [REDACTED]

Tab. Finansowanie ewerolimusu w Europie (wg danych producenta i odnalezionych przez analityka)

Kraj	Informacje dostarczone przez Wnioskodawcę		Informacje odnalezione przez analityka (stan na lipiec 2011)	
	refundacja	Status refundacyjny	refundacja	Źródło
Austria	-	Refundowany dla indywidualnego pacjenta	bd	-
Belgia	TAK	Pacjenci z mRCC, u których nastąpiła progresja choroby zgodnie z kryteriami RECIST w czasie lub po terapii VEGF lub VEGFR-R	bd	http://www.riziv.be/drug/fr/drugs/brochure/mementopharma/pdf/mementopharmaall.pdf
Czechy	TAK	Całkowita refundacja maksymalnie w 3 linii mRCC (włączając cytokiny) po niepowodzeniu terapii Sutentem lub Nexavarem	TAK	http://www.sukl.eu/modules/medication/search.php?data[search_for]=afinitor&data[code]=&data[atc_group]=&data[material]=&data[path]=&data[reg]=&data[radi]=none&data[rc]=&data[with_adv]=0&search=Search&data[listing]=20
Dania	TAK	W ramach hospitalizacji	bd	-
Estonia	bd	bd	bd	-
Finlandia	TAK	42%	TAK	http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication/Korvattuavuus?korvaava=044580
Francja	TAK	100%	bd	-
Grecja	TAK	100%	bd	http://www.eof.gr/web/guest/compassionate
Hiszpania	TAK	100%	TAK	http://www.vademecum.es/medicamento-afinitor_34250
Holandia	bd	bd	TAK ^a	http://www.st-ab.nl/wetzvwor1rbijlagen.htm
Irlandia	TAK	-	bd	-
Łotwa	bd	bd	bd	-
Niemcy	TAK	100%	bd	-
Norwegia	TAK	Refundacja dla indywidualnego pacjenta	bd	-
Słowacja	TAK	100%	TAK	http://www.sukl.sk/sk/databazy-a-servis/databazy/vyhľadavanie-v-databaze-registrovaných-liekov?page_id=242&lie_nazov=Afinitor&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=&isk_kod=0&drz_kod=&vyd_kod=0&org_kod=0&reg_typ_kod=0&in_kat=LEFT&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL
Szwajcaria	TAK	100% u pacjentów z mRCC po zastosowaniu Sunitynibu i Sorafenibu	TAK	http://www.kompendium.ch/PricePackages.aspx?Id=2d1e0b4d-af5b-467b-8cc1-43f76820454a&lang=fr&MonType=fi
Szwecja	TAK	100%	bd	-
Węgry	TAK	Refundacja dla indywidualnego pacjenta	bd	-
Wielka Brytania	bd	bd	NIE rutynowo, zgodnie z	http://www.yhscg.nhs.uk/CommissioningPolicies2011-2012/0711%20-%20Everolimus%20for%20renal%20cell%20cancer.doc

			opinią NICE	http://www.sheffield.nhs.uk/services/resources/everolimus/policy.pdf
Włochy	TAK	100%	bd	-

^a Produkt w załączniku 1b ubezpieczenia zdrowotnego, obejmującego leki refundowane bez określenia limitu refundacyjnego pod warunkiem wykazania efektywności klinicznej względem aktualnej praktyki [wg http://www.euromedstat.cnr.it/sk_netherlands.asp]

Źródło: Załącznik AW - 33

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Tab. Metodyka analizy efektywności klinicznej i bezpieczeństwa przedłożonej przez podmiot odpowiedzialny.

Autorzy i rok publikacji	Cel opracowania	Data wyszu kiwania	Kryteria włączenia dowodów naukowych	Włączone RCT
	porównanie skuteczności i bezpieczeństwa ewerolimusu ze standardową opieką paliatywną stosowanymi w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym (RCC) u chorych, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (terapia anty-VEGF)	Do 6.12.2010 r.	<p>populacja: pacjenci z zaawansowanym RCC, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF</p> <p>interwencja: ewerolimus</p> <p>komparatory: standardowa opieka paliatywna (BSC^a)</p> <p>punkty końcowe: jakość życia chorych; czas przeżycia całkowitego, czas wolny do progresji choroby nowotworowej, wskaźnik odpowiedzi na leczenie</p> <p>rodzaj badań: badania eksperymentalne, obserwacyjne, wtórne</p>	1 RCT (2 publikacje): 416 pacjentów

^a Wg AEK producenta „standardowa opieka paliatywna definiowana jako leczenie objawowe, którego celem jest podniesienie jakości życia chorych, nie wpływając jednocześnie na chorobę podstawową”. Zgodnie z opisem z *Full Clinical Study Report* przedstawionym w [22] BSC obejmowało zastosowanie terapii lekowych i nielekowych, w tym: bifosfoniany w leczeniu przerzutów do kości, leki przeciwbólowe, radioterapia paliatywna, leczenie żywieniowe, terapia tlenowa, transfuzje krwi, G-CSF, octan megestrolu.

Analizowaną populację, zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem ewerolimusu (Afinitor®), stanowili pacjenci z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF.

Przeprowadzono **przegląd systematyczny medycznych baz danych**. Do przedstawionej przez podmiot odpowiedzialny analizy skuteczności i bezpieczeństwa włączono 1 RCT III fazy dla porównania ewerolimusu + BSC z placebo + BSC.

Uwzględniono następujące punkty końcowe:

- **Czas przeżycia wolny od progresji choroby:** czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia progresji choroby lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, oceniany przez centralną komisję (również w podgrupach w zależności od wcześniejszego leczenia anty-VEGF) oraz przez badaczy. Progresję oceniano wg kryteriów RECIST z zastosowaniem MRI lub CT.⁴
- **Obiektywna odpowiedź na leczenie** oceniana wg kryteriów RECIST z zastosowaniem MRI lub CT, w tym:
 - całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR),

⁴ Zgodnie z informacjami z [22]:

- 1) pomiary guza w celu oceny PFS i ORR wykonywano: 5 tyg. przed podaniem pierwszej dawki leku, w 1 tyg. terapii, a następnie co 8±1 tyg. w I roku i co 12±1 tyg. w II roku oraz po przerwaniu leczenia; dodatkowe skany wykonywano po 4-6 tyg. po pierwszej obserwacji w celu potwierdzenia odpowiedzi/progresji. Ostateczna ocena 28 dnia po wizycie follow-up,
- 2) przeżycie oceniano dnia 28 od wizyty follow-up po przerwaniu leczenia i kontynuowano 1x/mies. przez 2 lata.
- 3) HRQoL oceniana na 5 tyg. przed podaniem pierwszej dawki leku, w 1 tyg. terapii, a następnie co 4 tyg. i w czasie 1 tyg. od przerwania leczenia.
- 4) ADR: parametry hematologiczne oceniano co 2 tyg. przez pierwsze 3 cykle leczenia (po 28 dni), następnie co 28 dni oraz na 28 dni po przerwaniu leczenia. Pozostałe parametry laboratoryjne oceniano co 28 dni. Ocenę ADR wykonano 28 dni po wizycie follow-up.

- wystąpienie choroby stabilnej, definiowanej jako choroba pozostająca w stanie niezmienionym przez ≥ 56 dni [Motzer 2008]
 - zmniejszenie rozmiaru guza (wyrażone jako najwyższa % zmiana w sumie najdłuższych średnic zmian nowotworowych względem wartości początkowej).
- **Czas przeżycia całkowitego:** czas od randomizacji pacjenta do momentu wystąpienia zgonu z jakiegokolwiek przyczyny,
 - **Bezpieczeństwo:** działania niepożądane, odchylenia w parametrach hematologicznych i wynikach laboratoryjnych ocenione zgodnie z *National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0*.
 - **Jakość życia i punkty końcowe oceniane przez pacjentów** oszacowane przez odniesienie do wartości początkowej. Oceniano czas do pogorszenia stanu pacjenta wg Karnofsky'ego o ≥ 10 punktów, czas do zmniejszenia o ≥ 2 punkty w skali FKSI-DRS, $\geq 10\%$ wg skali funkcjonowania fizycznego EORTC oraz skali dla ogólnej jakości życia (HRQoL).

Zastosowano skale:

European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire-Core 30 (EORTC-QLQ-C30) - kwestionariusz EORTC QLQ-C30 składa się z 30 elementów, w tym 5 skali funkcjonalnych (oceniających funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, poznawcze, społeczne, pełnienie ról społecznych), 3 skali oceniających objawy choroby (zmęczenie, ból, mdłości i wymioty), skali oceny ogólnego stanu zdrowia / HRQoL oraz pytania dotyczące typowych objawów występujących u pacjentów onkologicznych. Wyższy wynik oznacza lepszą HRQoL. Zmiana o ≥ 10 punktów w którejkolwiek skali (0-100 punktów) uważana jest za znaczącą klinicznie.

Functional Assessment of Cancer Therapy–Kidney Symptom Index, Disease Related Symptoms questionnaire (FKSI-DRS) - narzędzie złożone z 9 elementów, oceniające najważniejsze objawy związane z rakiem nerki, takie jak: energia, ból, utrata wagi, ból kości, zmęczenie, skrócenie oddechu, gorączka, krwimocz, kaszel. Każdy element pacjent oceniał w skali 0 (symptom nie wystąpił) – 4 (symptom występował często), przy zmianie o 2-3 punkty uznawanej za minimalną ważną różnicę (MID).

Powyższe instrumenty były wcześniej stosowane podczas RCT w populacji pacjentów z zaawansowanym RCC leczonych sunitynibem i sorafenibem.

Źródło: [1,2,14,15,16,17,18,19,22]

Tab. Charakterystyka publikacji włączonych do AEK (wg AEK producenta) oraz odnalezionych przez analityka.

Autorzy i rok publikacji		Metodyka	Okres obserwacji	Charakterystyka populacji	Interwencja	Komparator	Kryteria włączenia i wyłączenia	Punkty końcowe	Uwagi
Motzer 2008	badanie RECORD-1: NCT 00410124	RCT III fazy, wielośrodkowe (86), podtyp IIa, podwójne zaślepienie ^b , randomizacja ze stratyfikacją ze względu na MSKCC i wcześniejszą terapię VEGFR-TKI, analiza ITT / mITT / PP, ocena w skali Jadad: 4, Sponsor: Novartis Oncology	Dane zbierane do 15.10.2007	N=410 Ewerolimus + BSC – 272 Placebo + BSC – 138	Ewerolimus 10mg/d + BSC aż do progresji, nieakceptowalnej toksyczności, śmierci lub wyłączenia z badania z jakiegokolwiek powodu. Okres interwencji – mediana (zakres): Motzer 2008: 95 dni (12-315) Motzer 2010: 141 dni (19-451)	Placebo + BSC Okres interwencji – mediana (zakres): Motzer 2008: 57 dni (21-237) Motzer 2010: 60 dni (21-195)	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 lat; mRCC z komponentą jasnokomórkową; progresja choroby w trakcie lub w okresie do 6 miesięcy od zakończenia terapii sunitynibem, sorafenibem lub obydwoma lekami (dopuszczalne także wcześniejsze terapie bewacyzumabem, interleukiną 2 lub interferonem alfa); choroba mierzalna wg kryteriów RECIST; <ul style="list-style-type: none"> KPS $\geq 70\%$; prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, wątroby oraz nerek. Kryteria wyłączenia: <ul style="list-style-type: none"> wcześniejsza terapia innym inhibitorem mTOR (temsyrolimus); nielezione przerzuty do centralnego układu nerwowego; niekontrolowane dodatkowe schorzenia, np. niestabilna dusznica bolesna, objawowa zastoinowa niewydolność serca, zawał serca przeżyty w ostatnim czasie, cukrzyca). 	<ul style="list-style-type: none"> PFS, Bezpieczeństwo, ORR, OS, QoL FKSI-DRS 	Motzer 2008 - wstępne wyniki badania RECORD-1 (2 nd interim analysis) Cross-over u pacjentów z grupy placebo po progresji (faza open-label) ^b
Motzer 2010			Dane zbierane do 02.2008 (PFS, ORR, FKSI-DRS, KPS i bezpieczeństwo) / 11.2008 (OS)	N=416 Efektywność – ITT Ewerolimus + BSC – 277 Placebo + BSC – 139 Bezpieczeństwo – mITT Ewerolimus + BSC – 274 Placebo + BSC – 137				<ul style="list-style-type: none"> PFS, Bezpieczeństwo, OS ORR Czas do pogorszenia KPS Czas do pogorszenia FKSI-DRS 	
Beaumont 2011 ^a			Faza podwójnie zaślepienia badania	N= 370 ^d Ewerolimus + BSC – 242 Placebo + BSC – 128				<ul style="list-style-type: none"> FKSI-DRS EORTC QLQ-C30: PF i QoL 	
Grünwald 2011	badanie REACT: NCT 00655252	Badanie IV fazy typu open – label, międzynarodowe (34 kraje)	bd	N=1367	Ewerolimus 10mg/d	brak	Kryteria włączenia: <ul style="list-style-type: none"> Mierzalny lub niemierzalny mRCC o jakiegokolwiek histologii, Pacjenci nie tolerujący terapii VEGFR-TKI lub u których w jej czasie wystąpiła progresja <ul style="list-style-type: none"> PS wg Karnofsky'ego $\geq 70\%$, Prawidłowa funkcja szpiku kostnego, wątroby i nerek. 	<ul style="list-style-type: none"> Bezpieczeństwo w dłuższym horyzoncie czasowym: występowanie ADR 3/4 stopnia ORR 	Doniesienia konferencyjne ^c ; szersza populacja niż w RCT RECORD
Bergmann 2011	bd	Badanie IV fazy, prospektywne	nd	bd	Ewerolimus	brak	mRCC, niepowodzenie 1 linii terapii VEGFR-TKI	bd	Abstrakt; interim analysis

^a Publikacja odnaleziona przez analityka, opublikowana po zakończeniu prac nad analizami podmiotu odpowiedzialnego; ^b podwójne zaślepienie aż do wystąpienia progresji. Następnie faza open-label, gdzie ze względów etycznych pacjentom, którzy uprzednio otrzymywali placebo + BSC umożliwiono otrzymanie ewerolimusu + BSC (cross-over); ^c abstrakt i poster ; ^d pacjenci, u których oceniono początkową jakość życia; KPS - stan sprawności wg Karnofsky'ego (skala 0-100)

6.1.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

W wyniku wyszukiwania w bazach medycznych Pubmed, EmBase, oraz Cochrane Library (*The Cochrane Controlled Trials Register*) przeprowadzonego na potrzeby niniejszego raportu nie odnaleziono badań pierwotnych III fazy spełniających kryteria włączenia do przeglądu, innych niż włączone do analizy podmiotu odpowiedzialnego. Odnaleziono 1 publikację z badania RECORD-1 (Beaumont 2011) dotyczącą wyników dla punktów końcowych ocenianych przez pacjentów, opublikowaną po przekazaniu analiz HTA przez podmiot odpowiedzialny.

Analiza efektywności klinicznej dostarczona przez podmiot odpowiedzialny **jest zgodna z Wytycznymi** Oceny Technologii Medycznych przy ocenie większości wymagań krytycznych, jednakże zwrócono uwagę na pewne ograniczenia. Część ograniczeń została również zidentyfikowana przez autorów AEK producenta.

1) RCT RECORD-1

- Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (RCC), tymczasem populacja w badaniu RECORD-1 obejmuje pacjentów z **przerzutowym RCC z komponentą jasnokomórkową**, a więc „nie uwzględniono grupy chorych (..) z innym typem histologicznym nowotworu”.
- Około 44% pacjentów w obu grupach stosowało wcześniej sunitynib, około 30% sorafenib, a 26% otrzymywało sorafenib i sunitynib. Należy zauważyć, iż sorafenib w I linii nie jest rekomendowany przez AOTM.
- **Pierwszorzędowym punktem końcowym było PFS.** Wg analizy producenta „PFS jest ważnym punktem końcowym, na podstawie którego można ocenić korzyść kliniczną. (..)”. Autorzy analizy producenta przedstawili wyniki przeglądu systematycznego 21 badań kontrolowanych dla mRCC (**abstrakt** Delea 2009), w którym analizowano związek pomiędzy efektem leczenia, ocenianym na podstawie punktów końcowych dotyczących progresji choroby (PFS, TTP lub EFS) a wartością OS. Łącznie w analizowanych badaniach wzięło udział 6 182 chorych. W grupie badanej chorzy otrzymywali leki: IL-2, INF-a, sunitynib, sorafenib, pazopanib, bewacyzumab, temsyrolimus lub ewerolimus. Współczynnik korelacji między różnicami median czasu do progresji choroby i różnicami median OS wyniósł 0,69 ($p < 0,0001$). Ponadto, na podstawie modelu regresji liniowej, obliczono, iż 1 miesiąc różnicy w czasie bez progresji choroby był związany z 1,4 miesiąca różnicy w OS ($p = 0,001$), zatem wg autorów abstraktu u pacjentów otrzymujących w/w leczenie w mRCC, efekty oceniane na podstawie punktów końcowych dotyczących progresji choroby są predykcyjne dla efektów leczenia dotyczących OS. Autorzy publikacji zadeklarowali konflikt interesów w stosunku do podmiotu odpowiedzialnego Novartis. Na wspomniane wyniki powołuje się ██████████ w swoim stanowisku⁵. Analitycy AOTM zwrócili uwagę na w/w publikację, jednak ze względu na fakt, że nie odnaleziono jej wersji pełnotekstowej, nie była możliwa ocena wiarygodności. Australijski PBAC wskazuje, iż:
 - „mogą występować różnice w sposobie pomiaru PFS pomiędzy badaniami (w nowszych badaniach pomiary progresji wykonuje się wcześniej – przy mniejszych objawach klinicznych),
 - nie jest jasne, czy wyniki przeglądu oddają sytuację, gdy *cross-over* następuje po 2 miesiącach od pierwszej oceny radiologicznej”.
- W przypadku OS wynik może być zaburzony przez przejście **111 ze 139 chorych (80%)** z grupy placebo do niezaślepionej grupy leczonej ewerolimusem po progresji choroby w ocenie badacza. **Cross-over** zostało przeprowadzone ze względów etycznych [Motzer 2010]. Autorzy publikacji przeprowadzili dodatkową analizę z uwzględnieniem efektu *crossover*, której wyniki wykazały, iż mediana OS pacjentów leczonych placebo wynosi 10,0 mies. zamiast obserwowanych 14,4 mies. [szczegóły w punkcie 6.2. niniejszego raportu].
- „Profil bezpieczeństwa leku oceniono na podstawie jednego badania. Nie odnaleziono żadnych rejestrów oraz innych badań, w których przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych w czasie terapii ewerolimusem u chorych wcześniej przyjmujących terapię anty-VEGF”. W publikacji Motzer 2010 przedstawiono wyłącznie działania niepożądane, które wystąpiły u **≥10% pacjentów**, zatem rzadsze powikłania polekowe nie zostały opisane przez autorów.

⁵ Ekspert zgłosił konflikt interesów w stosunku do leków Afinitor (ewerolimus) oraz Sutent (sunitynib)

- Za pogorszenie symptomów choroby przyjęto 2 punkty w skali FKSI-DRS. Tymczasem wg Cella 2007 minimalna istotna klinicznie różnica (MID) to 2-3 punkty.
- 2) Podano informację, iż „w wyniku przeszukiwania głównych oraz dodatkowych baz medycznych nie odnaleziono badań obserwacyjnych” i „żadnych publikacji mogących posłużyć do oceny praktycznej skuteczności rozważanych technologii w zdefiniowanej populacji docelowej”. Podczas wyszukiwania przeprowadzonego przez analityka odnaleziono informacje o **badaniu IV fazy REACT (RAD001 Expanded Access Clinical Trial in RCC)** – przeprowadzonym w ramach międzynarodowego programu rozszerzonego dostępu (EAP - *international expanded access program*) do terapii ewerolimusem u pacjentów z mRCC, którzy nie tolerują już terapii VEGFR-TKI lub u których nastąpiła po niej progresja. Ostateczne wyniki międzynarodowego badania REACT zostały zaprezentowane w formie **abstraktu** na konferencji **ASCO w 2011r.** (po przekazaniu AEK przez producenta), jednakże wstępne wyniki dla mniejszej populacji przedstawiano już w 2009r. (Grünwald 2009). O badaniu REACT nie wspomniano również w przypadku omawiania trwających lub planowanych badań klinicznych uwzględnionych w rejestrach badań klinicznych. Wyniki badania REACT (abstrakt) uwzględniono w niniejszym raporcie w pkt 6.1.3.3.2
- 3) Inne:
- Nie przedstawiono definicji wszystkich analizowanych punktów końcowych. W przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów (PRO) nie podano opisu zastosowanych skali wraz z określeniem poziomu zmiany przyjętej za istotną klinicznie. W przypadku skali FKSI-DRS określono jedynie, iż rozpatruje „czas do pogorszenia objawów związanych z chorobą”.

Źródło: Załącznik AW - 39, <http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/27/15S/5105>,
<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00655252>

6.1.3. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3.1. Skuteczność (efektywność) kliniczna

6.1.3.1.1. Informacje z raportu

Tab. Wyniki porównania ewerolimus + BSC vs. placebo + BSC – zmienne ciągle (wg Tabeli 3, 7, 8, 9 z AEK producenta oraz publikacji).

Autorzy i rok publikacji	Punkt końcowy		Mediana w mies. [95%CI]		HR [95%CI]	p	Jakość wyniku [GRADE]
			Ewerolimus + BSC	Placebo + BSC			
Motzer 2010	Przeżycie wolne od progresji	Oceniane przez centralną komisję	4,9 [4,0; 5,5]	1,9 [1,8; 1,9]	0,33 [0,25; 0,43]	<0,001	wysoka
		Oceniane przez badaczy	5,5 [4,6; 5,8]	1,9 [1,8; 2,2]	0,32 [0,25; 0,41]	<0,001	wysoka
	Przeżycie całkowite		14,8 [bd]	14,4 [bd]	0,87 [0,65; 1,15]	0,162	wysoka
	Czas do pogorszenia PS wg Karnofsky'ego o 10%		5,78 [bd]	3,84 [bd]	0,66 [0,49; 0,90]	0,004	wysoka
	Czas do pogorszenia FKSI-DRS o 2 jednostki ^a		4,76 [bd]	3,84 [bd]	0,75 [0,53; 1,06]	0,053	wysoka
Motzer 2008	Czas do pogorszenia wyników EORTC QLQ-C30 ^a	Funkcjonowanie fizyczne	bd	bd	0,94 [0,64; 1,39]	ns	średnia
		QoL	bd	bd	1,02 [0,70; 1,50]	ns	średnia
	Czas do pogorszenia FKSI-DRS o 2 jednostki		bd	bd	0,82 [0,57; 1,18]	ns	średnia

W grupie chorych leczonych ewerolimusem **czas wolny od progresji oceniany** zarówno **przez niezależną komisję centralną**, jak i przez **badaczy** był **istotnie dłuższy** w porównaniu do grupy placebo. Wśród chorych przyjmujących ewerolimus ryzyko progresji lub zgonu zostało zredukowane o 67-68% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,43] oraz HR=0,32, [95% CI: 0,25; 0,41]).

Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejszą terapię anty-VEGF wykazała, iż mediana PFS u chorych stosujących uprzednio

- sunitynib - wynosi 3,9 mies. vs 1,8 mies. (HR=0,34 [0,23;0,51]),
- sorafenib – wynosi 5,9 mies. vs. 2,8 mies. (HR=0,25 [0,16;0,42]),
- sunitynib i sorafenib – 4,0 mies. vs. 1,8 mies. (HR=0,32 [0,19; 0,54]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem **całkowitego przeżycia** pomiędzy analizowanymi grupami, jednakże na uzyskane wyniki wpływ miał fakt, iż pacjenci z grupy placebo po progresji otrzymywali ewerolimus.

Ewerolimus istotnie **wydłuża** również **czas do pogorszenia sprawności pacjenta** wg Karnofsky'ego o 10%. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów: czasu do istotnego klinicznie pogorszenia symptomów raka nerki ocenianych w kwestionariuszu FKSI-DRS oraz czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego ocenianych poprzez komponenty QLQ-C30.

Tab. Wyniki porównania ewerolimus + BSC vs. placebo + BSC – zmienne dychotomiczne (wg Tabeli 5, 6 i Rysunków 2, 3, 4, 5 z AEK producenta oraz publikacji).

Autorzy i rok publikacji	Punkt końcowy		Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	P	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	GRADE
			Ewerolimus + BSC N=277	Placebo + BSC N=139					
Motzer 2010	Odpowiedź na leczenie ^b – ocena central review	Stabilizacja choroby	66,8	32,4	4.20 [2.72, 6.49]	< 0,00001	0,34 [0,25; 0,44]	bd ^a	wysoka
		Częściowa odpowiedź	1,8	0	4.56 [0.70, 29.48]	0,11	bd	nd	wysoka
		Progresja ^e	21	53	0,23 [0,15; 0,35]	< 0,00001	-0,33 [-0,42; -0,23]	nd	nd
	Zmniejszenie rozmiaru guza ^{cd}	47	10	7.90 [4.33, 14.40]	< 0,00001	0,37 [0,29; 0,45]	bd ^a	wysoka	
	Brak progresji po 10 miesiącach	25	bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
Motzer 2008	Brak progresji po 6 miesiącach		26	2	15.90 [4.91, 51.51]	< 0,00001	0,24 [0,18; 0,30]	5 [4; 6]	średnia

^a Parametru NNT „nie obliczano ze względu na brak informacji o dokładnym okresie obserwacji”; ^b ocenione wg kryteriów RECIST; ^c wg Motzer 2010 z analizy wykluczono 34 pacjentów z grupy otrzymującej ewerolimus oraz 19 pacjentów z grupy placebo, dla których nie były dostępne wyniki oceny najlepszej % zmiany wielkości nowotworu w odniesieniu do wartości początkowej lub dla których całkowita odpowiedź guza była niezgodna z wynikiem dla docelowej zmiany nowotworowej; ^d najlepsza % zmiana w odniesieniu do wartości początkowej w ocenie *central radiology review*; ^e oszacowanie własne analityka w programie RevMan w oparciu o dane z [22]

Podczas badania żaden z chorych **nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie** (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST). Najlepszą obiektywną odpowiedzią ocenianą przez niezależną komisję centralną było uzyskanie **stabilizacji choroby**, którą **istotnie częściej** obserwowano w grupie chorych otrzymujących ewerolimus. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem występowania częściowej odpowiedzi.

Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpiła progresja choroby był istotnie większy w grupie otrzymującej ewerolimus.

6.1.3.2. Inne odnalezione informacje

W publikacji **Beaumont 2011** analizowano długoterminowe zmiany symptomów choroby oraz trendy jakości życia i funkcjonowania fizycznego pacjentów uczestniczących w podwójnie zaślepionej fazie badania RECORD-1. Nie zaobserwowano różnic pomiędzy ewerolimusem a placebo pod względem objawów związanych z chorobą (wartość wskaźnika zmniejszała się o około 0,7 pkt/miesiąc w odniesieniu do wartości podstawowej w analizowanych grupach; p=0,221), natomiast różnica pod względem jakości życia i

funkcjonowania fizycznego była niewielka (zmniejszenie wskaźnika w grupie placebo i ewerolimusu odpowiednio o 1,9 pkt/mies. vs. 4pkt/mies. oraz 0,5 pkt/mies. vs. 2,1 pkt/mies.)

Źródło: Załącznik AW - 37

6.1.3.3. Bezpieczeństwo

6.1.3.3.1. Informacje z raportu

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu pochodzą głównie z badania RECORD-1. Na uwagę zwraca fakt, że publikacja przedstawia zdarzenia, które wystąpiły u więcej niż 10% wszystkich pacjentów. Ogółem, 40,1% pacjentów w grupie ewerolimusu doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do 22,6% pacjentów w grupie placebo [7].

Tab. Zdarzenia niepożądane, niezależnie od związku z terapią, występujące u >10% pacjentów w badaniu RECORD-1 (wg Tabeli 12, 13, 14 z AEK producenta)

Zdarzenie niepożądane ^a	Nasilenie	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	RD [95%CI]
		Ewerolimus + BSC N=274	Placebo +BSC N=137		
Zapalenie jamy ustnej ^a	4	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	3	4	0	4,65 [1,31; 16,55]	0,04 [0,01; 0,07]
	nd	44	8	9,06 [4,68; 17,54]	0,36 [0,29; 0,44]
Infekcje ^b	4	3	0	4,60 [1,04; 20,26]	0,03 [0,01; 0,05]
	3	7	1	10,13 [1,34; 76,51]	0,06 [0,03; 0,10]
	nd	37	18	2,62 [1,59; 4,30]	0,19 [0,10; 0,27]
Osłabienie	4	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	3	3	4	0,79 [0,25; 2,47]	nd
	nd	33	23	1,60 [1,00; 2,57]	0,09 [0,005; 0,18]
Zmęczenie	4	0	<1	0,05 [0,00; 3,18]	nd
	3	5	3	1,79 [0,58; 5,55]	nd
	nd	31	27	1,22 [0,77; 1,92]	nd
Biegunka	3	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	30	7	5,42 [2,71; 10,85]	0,23 [0,16; 0,30]
Kaszel	3	3	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	30	16	2,23 [1,32; 3,77]	0,14 [0,06; 0,22]
Wysypka	3	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	29	7	5,15 [2,57; 10,31]	0,22 [0,15; 0,28]
Nudności	3	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	26	19	0,07 [-0,01; 0,15]	nd
Utrata łaknienia	3	1	<1	1,51 [0,16; 14,61]	nd
	nd	25	14	2,09 [1,20; 3,64]	0,11 [0,04; 0,19]
Obwodowy obrzęk	3	<1	<1	1,51 [0,16; 14,61]	nd
	nd	25	8	3,86 [1,97; 7,56]	0,17 [0,10; 0,24]
Duszność	4	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	3	6	3	2,06 [0,68; 6,29]	nd
	nd	24	15	1,75 [1,02; 3,01]	0,09 [0,01; 0,17]
Wymioty	3	2	0	4,55 [0,70; 29,47]	nd
	nd	20	12	1,90 [1,04; 3,46]	0,08 [0,01; 0,16]
Gorączka	3	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	20	9	2,62 [1,35; 5,07]	0,11 [0,05; 0,18]
Zapalenie śluzówki	3	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	19	1	31,86 [4,35; 233,09]	0,18 [0,13; 0,23]
Bóle głowy	4	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	3	<1	<1	1,51 [0,16; 14,61]	nd
	nd	9	9	2,44 [1,25; 4,74]	0,10 [0,04; 0,17]

Zdarzenie niepożądane ^a	Nasilenie	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	RD [95%CI]
		Ewerolimus + BSC N=274	Placebo +BSC N=137		
Krwawienie z nosa	nd	18	0	5,47 [2,91; 10,29]	0,18 [0,13; 0,23]
Świąd	3	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	14	7	2,04 [0,99; 4,24]	nd
Nieinfekcyjne zapalenie płuc ^c	3	4	0	4,65 [1,31; 16,55]	0,04 [0,01; 0,07]
	nd	14	0	5,20 [2,56; 10,55]	0,14 [0,10; 0,18]
Suchość skóry	3	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	13	5	2,81 [1,22; 6,49]	0,08 [0,03; 0,13]
Zaburzenie smaku	nd	10	2	4,88 [1,45; 16,39]	0,08 [0,03; 0,12]
Ból kończyn	3	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
	nd	10	7	1,39 [0,65; 2,96]	nd

^a Zapalenie jamy ustnej (w tym aftowe zapalenie jamy ustnej), owrzodzenie jamy ustnej i języka; ^b Wszystkie zaraportowane infekcje, w tym zapalenie płuc, aspergiloza, kandydoza i sepsa; ^c W tym śródmiąższowe zapalenie płuc, naciekanie płuc, krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych; nd – nie dotyczy (wszystkie stopnie nasilenia)

Tab. Odchylenia w wynikach laboratoryjnych, niezależnie od związku z terapią, występujące u >10% pacjentów w badaniu RECORD-1 (wg Tabeli 12, 13, 14 z AEK producenta)

Kierunek zmiany	Parametr laboratoryjny	Nasilenie	Odsetek pacjentów [%]		OR [95%CI]	RD [95%CI]
			Ewerolimus + BSC	Placebo +BSC		
↓	Limfocyty	4	2	0	4,55 [0,70; 29,47]	nd
		3	16	5	3,55 [1,56; 8,12]	0,11 [0,05; 0,17]
		nd	51	28	2,72 [1,75; 4,24]	0,23 [0,14; 0,33]
↓	Trombocyty	4	0	<1	0,05 [0,00; 3,18]	nd
		3	1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
		nd	23	2	13,34 [4,11; 43,33]	0,21 [0,15; 0,26]
↓	Neutrofile	4	<1	0	4,51 [0,41; 50,08]	nd
		nd	14	4	4,25 [1,63; 11,06]	0,10 [0,05; 0,15]
↓	Hemoglobina	4	1	<1	1,51 (0,16; 14,61)	nd
		3	12	5	2,54 (1,09; 5,91)	0,07 (0,02; 0,12)
		nd	92	79	3,08 (1,69; 5,59)	0,13 (0,06; 0,21)
↑	Cholesterol	3	4	0	4,65 (1,31; 16,55)	0,04 (0,01; 0,07)
		nd	77	35	6,21 (3,96; 9,74)	0,42 (0,33; 0,51)
↑	Trójglicerydy	3	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		nd	73	34	5,18 (3,30; 8,05)	0,39 (0,29; 0,48)
↑	Glukoza	4	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		3	15	1	23,93 (3,26; 175,94)	0,14 (0,10; 0,19)
		nd	57	25	4,00 (2,54; 6,32)	0,32 (0,23; 0,41)
↑	Kreatynina	3	1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		nd	50	34	1,91 (1,25; 2,93)	0,16 (0,06; 0,26)
↓	Fosforany	3	6	0	4,74 (1,65; 13,68)	0,06 (0,03; 0,09)
		nd	37	8	6,69 (3,45; 12,98)	0,29 (0,22; 0,36)
↑	AspAT	4	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		3	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		nd	25	7	4,27 (2,12; 8,60)	0,18 (0,11; 0,25)
↑	ALAT	3	1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		nd	21	4	7,09 (2,77; 18,13)	0,18 (0,12; 0,23)
↑	Wzrost poziomu bilirubiny	4	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		3	<1	0	4,51 (0,41; 50,08)	nd
		nd	3	2	1,34 (0,35; 5,15)	nd

Ogółem:

- 36 (13%) chorych otrzymujących ewerolimus oraz 2 chorych przyjmujących placebo wykluczono z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,
- zaobserwowano co najmniej jednorazowe zmniejszenie dawki u 7% chorych z grupy ewerolimusu i u 1% z grupy placebo,
- co najmniej jednorazowo wstrzymano leczenie u 38% i 11% chorych odpowiednio w grupie przyjmującej ewerolimus i placebo. Przerwanie terapii było spowodowane zdarzeniami niepożądanymi (35% w grupie ewerolimus, 9% w grupie placebo) oraz nieprawidłowymi wynikami laboratoryjnymi (3% w grupie ewerolimus, 2% w grupie placebo),
- do zdarzeń niepożądanych w stopniu 3 lub 4 występujących częściej w przypadku stosowania ewerolimusu zaliczono: **nieinfekcyjne zapalenie płuc, zakażenia, zapalenie jamy ustnej, duszność, zmęczenie, zmniejszenie poziomu hemoglobiny, wzrost stężenia cholesterolu, trójglicerydów, glukozy, zmniejszenie liczby limfocytów, zwiększenie stężenia kreatyniny** i inne (Motzer 2010).

6.1.3.3.2. Inne odnalezione informacje

Autorzy publikacji Motzer 2010 zwrócili uwagę na występowanie **nieinfekcyjnego zapalenia płuc** u 37 pacjentów w grupie ewerolimusu (nasilenie w stopniu 1 – 9 osób, w stopniu 2 – 18 osób, w stopniu 3 – 10 osób), przy czym powikłanie takie nie wystąpiło w grupie placebo. Ostatecznie u 10 osób podjęto decyzje o zaprzestaniu podawania leku – u 3 osób występowało nasilenie zapalenia w stopniu 2, u 7 osób w stopniu 3 (przy czym u 5 osób z nasileniem w stopniu 3 badania radiologiczne wykazały występowanie zapalenia przed podaniem ewerolimusu). U pozostałych osób z zapaleniem płuc w stopniu nasilenia ≥ 2 zastosowano zmniejszenie dawki ewerolimusu. Mediana czasu od podania pierwszej dawki leku do wystąpienia objawów zapalenia wyniosła 108 dni (zakres od 24 do 257 dni). W związku z tym, u osób stosujących inhibitory mTOR przed ustaleniem rozpoznania zmian typu meta w płucach, zaleca się dokładne rozważenie możliwości wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc.

Ze względu na działanie immunosupresyjne inhibitorów mTOR ewerolimus zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji, w tym oportunistycznych, szczególnie w przypadku pacjentów wyniszczonych w zaawansowanym stadium choroby nowotworowej. W badaniu RECORD-1 zgłoszono 4 przypadki zgonów pacjentów z powodów innych niż tylko choroba podstawowa i w 3 z nich śmierć związana była z następującymi infekcjami: kandydozowe zapalenie płuc/sepsa w połączeniu z ostrym zespołem niewydolności oddechowej, sepsa przypuszczalnie o podłożu bakteryjnym oraz nawracająca aspergilloza oskrzelowo-płucna. Czwarty pacjent zmarł z powodu ostrej niewydolności oddechowej w połączeniu z progresją choroby podstawowej.

W badaniu RECORD-1 stwierdzono także większe w grupie ewerolimusu niż w grupie placebo pogorszenie wyników krwi: hematologicznych (zmniejszenie zawartości poszczególnych elementów morfotycznych oraz hemoglobiny) oraz biochemicznych (zwiększenie poszczególnych parametrów oprócz spadku ilości fosforanów). Były to jednak odchylenia w większości w stopniu nasilenia 1 i 2, rzadziej w stopniu 3, stopień 4 stwierdzano w pojedynczych przypadkach. Uwagę zwraca fakt występowania hiperglikemii (ogółem 57% pacjentów, przy czym w stopni 3 i 4 – u około 15%). W ChPL zawarto informacje o możliwości rozwinięcia się cukrzycy jako niezbyt częste działanie niepożądane w czasie stosowania ewerolimusu.

Źródło: Załącznik AW - 36, Załącznik AW - 41

Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® zatwierdzona na czas opracowywania niniejszego raportu w części dotyczącej bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, oprócz danych pochodzących z badania RECORD-1, zawiera informacje wprowadzone w czasie po rejestracji leku. Do najważniejszych z nich należą:

- w czasie prowadzonego badania klinicznego stwierdzono dwa **przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B**. Przypadki te były ciężkie i podejrzane o związek z zastosowaniem ewerolimusu. Zaobserwowano także jeden przypadek ostrej niewydolności wątroby, który także był podejrzany o związek ze zastosowaniem ewerolimusu. W związku z tym w marcu 2010 roku ChPL została odpowiednio zaktualizowana.

- w związku z przeglądem danych na temat bezpieczeństwa pochodzących z badań klinicznych, raportów spontanicznych otrzymanych przez podmiot po wejściu leku do obrotu oraz literatury medycznej zdecydowano w czerwcu 2011 roku o wprowadzeniu do ChPL informacji na temat **niewydolności nerek**, **ostrej niewydolności nerek** oraz **proteinurii** jako częstych działaniach niepożądanych oraz **zatorowości płucnej** jako nieczęstego działania niepożądanego.

Źródło: Załącznik AW - 4

Zgodnie z Aneksem II dołączonym do Decyzji Komisji Europejskiej z dnia 3 sierpnia 2009 roku dopuszczającej do obrotu Afinitor, podmiot odpowiedzialny zobowiązany został do przeprowadzenia badań i innych działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, które zostały wyszczególnione w planie monitorowania bezpieczeństwa zgodnie z wersją 2.3 Planu Zarządzania Ryzykiem, przedstawioną w Module 1.8.2 wniosku o dopuszczenie do obrotu i wszelkimi jego kolejnymi aktualizacjami uzgodnionymi z Komitetem ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi. Na czas opracowywania niniejszego raportu analityk nie dysponował Planem Zarządzania Ryzykiem dla Afinitor ani danymi pochodzącymi z w/w badań i działań.

Źródło: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009080361990/dec_61990_pl.pdf
http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2009/2009080361990/anx_61990_pl.pdf
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&jsenabled=true

Badanie REACT: RAD001 Expanded Access Clinical Trial in RCC (abstrakt)

Uzyskano wyniki zbliżone do badania RECORD-1. Najczęściej występujące działania niepożądane 3/4 stopnia to anemia (13,4%), zmęczenie (6,7%), duszność (6,4%). Najczęściej występującym ciężkim działaniem niepożądanym była duszność (5,0%), zapalenie płuc (4,7%) i anemia (4,1%). Średnia intensywność dawki ewerolimus wyniosła 10 mg/dzień, a względna intensywność dawki u 68,9% pacjentów wyniosła od 0,90 do 1,10.

Źródło: Załącznik AW - 38

6.2. Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena opłacalności i zasadności finansowania ewerolimusu (Afinitor®), podawanego doustnie w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (terapia anty-VEGF).

6.2.1. Metodologia analizy ekonomicznej

Przedstawiono:

- **uzasadnienie ceny ewerolimusu**
- analizę ekonomiczną, w której dokonano oceny opłacalności stosowania ewerolimusu względem standardowej opieki paliatywnej (BSC).

Tab. Metodyka analizy ekonomicznej producenta.

Metodyka AE	CEA- wariant I	CEA – wariant II
Autorzy i rok publikacji	██████████	
Perspektywa	Płatnik publiczny (NFZ) - założono finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor® w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego	
Populacja	pacjenci u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF	
interwencje	Ewerolimus vs BSC	
Metoda analityczna	efekt zdrowotny w postaci PFS (na podstawie wyników badania RECORD-1);	efekt zdrowotny w postaci zyskanych lat życia (na podstawie modelowania metodą RPSFT, którego wyniki przedstawiono w Motzer 2010)
horyzont czasowy analizy	4,9 miesiąca (horyzont nie przekracza horyzontu RCT RECORD-1)	14,8 miesięcy (horyzont nie przekracza horyzontu RCT RECORD-1)

Modelowanie	Modelowano koszty dla przyjętych założeń; nie przeprowadzono modelowania dla efektów zdrowotnych (włączono bezpośrednio mediany z publikacji Motzer 2010)	
Długość leczenia	EVE: 4,7 mies, BSC: 1,9 mies.	
Uwzględnione parametry	efekty zdrowotne	<p>1) PFS (EVE vs BSC: 4,9 vs.1,9 mies.) 2) OS (brak istotnych różnic) 3) odsetek pacjentów bez progresji po 6 mies. terapii, 4) czas do pogorszenia KPS o 10% 5) odsetek pacjentów, u których wystąpiła stabilizacja choroby, 6) działania niepożądane 3 i 4 stopnia (odsetki zgodne z Motzer 2010)</p> <p>1) OS (EVE vs BSC: 14,8 vs 10 mies.) – wg Motzer 2010 7) PFS (EVE vs BSC: 4,9 vs.1,9 mies.) 2) działania niepożądane 3 i 4 stopnia</p>
	koszty bezpośrednie	1) koszt ewerolimusu 2) koszt terapii działań niepożądanych (infekcje, nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia) ^a
Dyskontowanie	nie przeprowadzono ze względu na krótki horyzont czasowy analizy	nie przeprowadzono
Analiza wrażliwości	jednokierunkowa (koszt EVE – umowa podziału ryzyka, koszt leczenia ADR, PFS - zakres, długość leczenia - zakres) i wielokierunkowa (PFS + długość leczenia; metoda Monte Carlo)	nie przeprowadzono
Założenia	<p>1) Koszty leczenia chorych w czasie po wystąpieniu progresji należą do kategorii kosztów wspólnych. Przyjęto, że „jedynie różnice w kosztach (..) generowane są w czasie wolnym od progresji choroby” 2) Koszt BSC kosztem nieróżniącym 3) Za koszty nieróżniące uznano koszty diagnostyki i monitorowania 4) Przyjęto określony sposób leczenia działań niepożądanych</p>	<p>1) Różnicę kosztów uzyskaną w WARIANCIE I zwiększono o koszt opieki paliatywnej podczas zyskanych 4,8 miesiąca życia (koszt różniący), 2) Pacjenci otrzymują leki przeciwbólowe oraz porady w poradni medycyny paliatywnej</p>
Źródła danych	Motzer 2010, Motzer 2008, rozporządzenia MZ, zarządzenia Prezesa NFZ, ChPL, Informator o umowach zawartych przez oddziały NFZ, Jahnz-Różyk 2006, Durnaś 2006	Motzer 2010, publikacje dotyczące leczenia bólu

^a Nie uwzględniono limfopenii, hipofosfatemii, zmiany wartości parametrów krwi (nie generują dodatkowych kosztów dla płatnika)

6.2.2. Kompletność dowodów naukowych, poziom wiarygodności oraz zgodność z Wytycznymi

- 1) Analiza ekonomiczna opiera się o wyniki AEK, stąd należy mieć na uwadze ograniczenia przedstawione w punkcie 6.1.2 niniejszego raportu.
- 2) Analizę wykonano przy założeniu finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego. Podmiot odpowiedzialny przekazał zmodyfikowany projekt TPZ „Leczenie raka nerki” uwzględniający ewerolimus (Załącznik AW - 12). Za koszty diagnostyki przyjęto wartość świadczenia „Diagnostyka w programie leczenia raka nerki”.
- 3) Błędnie założono, że „koszt podawania leków” (w tym ewerolimusu) jest zerowy. Lek podawany doustnie wydawany jest w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu” (koszt jednostkowy: 102 PLN).
- 4) Wydaje się, iż niesłusznie założono, że „koszty diagnostyki (..) nie są kosztami różniącymi dla ocenianych technologii”, a badania diagnostyczne „prowadzone są (..) niezależnie od stosowanej terapii. Oznacza to, że koszt diagnostyki należy do kategorii kosztów wspólnych i nie ma wpływu na wynik końcowy (..)”. Autorzy AE producenta stwierdzili, że „badania diagnostyczne wykonywane u chorych na mRCC mają na celu zakwalifikowanie chorych do leczenia oraz monitorowanie tego leczenia”. Badania monitorujące występowanie progresji (CT, MRI) są wykonywane przez dłuższy czas u pacjentów otrzymujących ewerolimus (co zwiększa koszty) i nie są niezbędne w przypadku opieki paliatywnej. Należy podkreślić, iż nie przedstawiono obliczeń potwierdzających przyjęte założenie, jedynie stwierdzono, że „w rzeczywistości wartości tych kosztów mogą się nieznacznie różnić”.
- 5) W raporcie rozpatrywano chorego, dla którego „wartości wszystkich parametrów przyjęto na poziomie średniej wartości dla całej populacji”. Z powodu braku odpowiednich danych w publikacjach, dla

powyższych parametrów **jako średnią przyjęto wartość mediany**. Korzystano wyłącznie z danych dostępnych w publikacji. Nie rozpatrzono możliwości skorzystania z pełnego raportu badania i przeprowadzenia pełnego modelowania, przedłożony Excel zawiera uproszczoną analizę, ograniczającą się do oszacowania kosztów.

- 6) „Na podstawie wykonanej analizy skuteczności i bezpieczeństwa nie wykazano różnic pod względem jakości życia związanej z porównywanymi terapiami. W analizie ekonomicznej nie zastosowano zatem techniki kosztów-użyteczności (CUA)”.

Tab. Metody analityczne wykorzystane w analizach ekonomicznych przedkładanych do /wykonywanych przez organizację HTA

Organizacja	Metoda analityczna	Horyzont czasowy	Niwelacja efektu cross-over	
			Metoda statystyczna	Uzasadnienie
SMC	CUA, uwzględnione użyteczności dla stanu progresja i stabilizacja choroby	Dożywni (144 tygodnie = 3 lata)	IPCW	Metoda z wyboru, gdy duża liczba pacjentów uczestniczyła w cross-over; Wymaga inkorporacji wszystkich czynników, które mają wpływ na cross-over lub prawdopodobieństwo cenzury; konieczne założenie o niepominięciu żadnego z czynników zakłócających
NICE	CUA, model Markova, dane dot. jakości życia nie pochodzą z badania RECORD-1	Dożywni (144 tygodnie), odzwierciedlający maksymalną przewidywaną długość życia pacjentów.	IPCW, RPSFT	bd
PBAC	CUA, model Markova	bd	IPCW oraz RPSFT	bd

IPCW - *Inverse Probability of Censoring Weight*, RPSFT - *rank-preserving structural failure time*

Źródło: Załącznik AW - 31, Załącznik AW - 28, Załącznik AW - 30

7) WARIANT II AE:

- **Nie przedstawiono metodologii statystycznej**, ograniczeń ani oceny wiarygodności dla **oszacowania OS** przedstawionego w publikacji Motzer 2010. Podkreślono jedynie, iż „istotne statystycznie różnice w długości przeżycia chorych wyznaczone zostały w badaniu Motzer 2010 na podstawie modelowania” stąd „wyniki tej analizy obarczone są niepewnością”. Przyjęta metodologia (**RPSF**) pozwala na korektę efektu klinicznego w celu uniknięcia zafałszowania wyników przez *cross-over* i podanie ewerolimusu pacjentom początkowo otrzymującym placebo, po progresji choroby. Model pozwala na uzyskanie oszacowania efektu z zachowaniem zgodności z randomizacją i rekonstrukcją krzywej przeżycia w grupie placebo tak, jak gdyby ci pacjenci nie otrzymali ewerolimusu. Jest to pierwsze badanie z zastosowaniem RPSF w RCC, jednakże model ten zastosowano już w badaniu 3 fazy sunitynibu w nowotworach podścieliska przewodu pokarmowego.
- Źródłem danych dotyczących najczęściej stosowanych 3 leków przeciwbólowych oraz ich kosztu był raport *European Association for Palliative Care* dla Polski z 2005r. Danych tych nie zweryfikowano w odniesieniu do aktualnego WLR, a koszt terapii skorygowano o współczynnik inflacji w celu aktualizacji do roku 2010.
- Pomimo stwierdzenia, iż „w Polsce standardowa opieka paliatywna jest specjalistycznym świadczeniem zdrowotnym finansowanym ze środków publicznych, które może się odbywać w ramach świadczeń w oddziale medycyny paliatywnej/hospicjum stacjonarnym, świadczeń w hospicjum domowym oraz porad w poradni medycyny paliatywnej” w oszacowaniu kosztów standardowej opieki paliatywnej uwzględniono wyłącznie koszt leków opioidowych oraz koszt porady w poradni medycyny paliatywnej (Tab. 27).

Źródło: Załącznik AW - 39

6.2.3. Wyniki dotyczące efektywności ekonomicznej

6.2.3.1. Informacje z raportu

ANALIZA KOSZTÓW-EFEKTYWNOŚCI

Tab. Wyniki analizy kosztów-efektywności (wg Tabeli 19, 24, 30 z AE producenta i modelu)

Założenie dotyczące finansowania ewerolimusu	Interwencje	Koszt inkrementalny [PLN]	Efekty Zdrowotne		ICER [PLN/rok życia bez progresji]	ICER [PLN/LYG]
			Zyskane lata życia bez progresji [PFS]	Zyskane lata życia [LYG]		
AE przy założeniu efektu zdrowotnego: PFS (Wariant I)						
Cena producenta	Ewerolimus vs. BSC	██████	0,25	nd	██████	nd
Umowa podziału ryzyka (RSS)		██████		nd	██████	nd
AE przy założeniu efektu zdrowotnego: OS (Wariant II)						
Cena producenta	Ewerolimus vs. BSC	██████	nd	0,4	nd	██████
Umowa podziału ryzyka (RSS)		bd			nd	bd

Wartość parametru ICER dla ewerolimusu względem BSC wynosi około ████████ PLN za dodatkowy rok życia bez progresji choroby. Autorzy analizy producenta podkreślają, że czas wolny od progresji choroby nie jest jedynym efektem zdrowotnym, dla którego w analizie klinicznej zidentyfikowano istotne statystycznie różnice pomiędzy terapią ewerolimusem i BSC. Do efektów tych należą: odsetek pacjentów osiągających stabilizację choroby oraz prawdopodobieństwo uniknięcia progresji po 6 miesiącach leczenia.

W wyniku zawarcia umowy RSS (patrz pkt 5.1. niniejszego raportu) koszt jednostkowy terapii chorego ewerolimusem określono na ████████. Wartość parametru ICER dla ewerolimusu względem BSC po uwzględnieniu umowy podziału ryzyka wynosi ████████ za dodatkowy rok życia bez progresji choroby.

W analizie wykonanej z uwzględnieniem potencjalnych różnic w czasie przeżycia chorych, określonych na podstawie wyników modelowania przedstawionych w publikacji Motzer 2010, wyznaczony koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG) wyniósł około ████████.

Wyniki analizy wrażliwości dla wariantu I AE

Nie wykazano istotnego wpływu parametrów kosztowych na wyniki analizy. Wpływ na wynik analizy ma natomiast **zmiana wartości parametru PFS**. Po uwzględnieniu skrajnych wartości dla parametru PFS u chorych leczonych ewerolimusem (określonych w oparciu o publikację Motzer 2010) współczynnik ICER uległ zwiększeniu o 43% w przypadku skrócenia PFS oraz uległ zmniejszeniu o 17%, gdy przyjęto górną granicę przedziału ufności jako wartość czasu wolnego od progresji choroby. Uwzględnienie w analizie skrajnych wartości PFS dla chorych leczonych BSC w małym stopniu powoduje zmianę ICER.

Kolejnym istotnym parametrem w analizie okazał się być czas leczenia chorych ewerolimusem. Wynika to z faktu, że parametr ten bezpośrednio wpływa na wielkość kosztów leczenia chorych z mRCC tą technologią medyczną. Zmiana czasu trwania leczenia z 4,7 miesięcy do 0,6 miesięcy powoduje spadek ICER o niemal 86%, zaś wydłużenie czasu leczenia do 15 miesięcy wpływa na zwiększenie współczynnika ICER o ponad 200%.

6.3. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia

Celem analizy wpływu na budżet była ocena wpływu na system opieki zdrowotnej w Polsce pozytywnej decyzji refundacyjnej dla ewerolimusu (Afinitor®), stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u chorych, u których wystąpiła progresja po lub w trakcie wcześniejszej terapii preparatami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego.

6.3.1. Metodologia oceny

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia finansowania preparatu Afinitor® przeprowadzono w **3-letnim horyzoncie czasowym** (lata 2011-2013) z **perspektywy płatnika publicznego –NFZ** (uznano, iż wartość kosztów ponoszonych przez pacjenta jest „nieznacząca”).

Populację badaną w analizie stanowią wszyscy chorzy z jasnokomórkowym zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których wystąpiła progresja po lub w trakcie terapii lekami anty-VEGF (przyjęto, iż ewerolimusem mogą być leczeni chorzy **po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem i pazopanibem w I bądź II linii**). Wielkość tej populacji została oszacowana w oparciu o dane z Krajowego Rejestru Nowotworów, dane epidemiologiczne, opinię ekspertów klinicznych, dane sprzedażowe oraz dane dotyczące umów zawartych przez oddziały wojewódzkie NFZ.

Porównano koszty **3 scenariuszy**:

- **SCENARIUSZ ISTNIEJĄCY**: brak finansowania ewerolimusu ze środków publicznych (lek ten nie jest stosowany w TPZ „Leczenie raka nerki”, nie może też być stosowany w ramach świadczenia *Chemioterapii niestandardowej*); pacjenci z progresją w trakcie lub po terapii anty-VEGF otrzymują wyłącznie BSC,
- **SCENARIUSZ NOWY I**: finansowanie ewerolimusu i sunitynibu w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego”,
- **SCENARIUSZ NOWY II**: finansowanie ewerolimusu, sunitynibu, sorafenibu, pazopanibu, interferonu alfa 2a w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego”,

W każdym scenariuszu analizowano dwie **opcje**: (1) wszystkie koszty terapii ewerolimusem ponosi płatnik publiczny, (2) pomiędzy regulatorem i podmiotem odpowiedzialnym zostanie zawarta umowa podziału ryzyka, w wyniku której [REDAKOWANE]

[REDAKOWANE] Dla każdej opcji w ramach scenariuszy oszacowano warianty analizy: prawdopodobny, minimalny i maksymalny, różniące się prognozowaną liczbą pacjentów.

Uwzględniono następujące **bezpośrednie koszty medyczne**: koszty ewerolimusu oraz koszty leczenia działań niepożądanych.

6.3.2. Poziom wiarygodności oraz zgodność z wytycznymi AOTM

Przedłożona przez producenta analiza wpływu na budżet charakteryzuje się akceptowalną wiarygodnością, należy jednak zwrócić uwagę na fakt, iż:

- 1) Przedstawiony scenariusz istniejący nie odzwierciedla istniejącej sytuacji refundacyjnej ewerolimusu: finansowania ze środków publicznych w ramach TPZ **chemioterapii niestandardowej**. Nie przeanalizowano wpływu podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania dla budżetu płatnika, ani podjęcia decyzji o zaprzestaniu finansowania. W BIA producenta założono **brak finansowania ewerolimusu**, co jest uproszczeniem (w 2010r. wydatki NFZ związane z produktem Afinitor® były najwyższe spośród leków stosowanych we wskazaniu C64 finansowanych w ramach chemioterapii niestandardowej).
- 2) „Scenariusz istniejący oraz scenariusze nowe różnią się tym, że w scenariuszach nowych z budżetu płatnika publicznego w leczeniu mRCC po niepowodzeniu terapii anty-VEGF finansowany jest ewerolimus. W scenariuszu istniejącym w tej grupie chorych jedyną dostępną opcją terapeutyczną jest standardowa opieka paliatywna. Ponieważ celem analizy jest określenie wpływu na budżet płatnika decyzji o finansowaniu ewerolimusu, w analizie nie wyznaczano kosztów prowadzenia TPZ. Zauważyć również należy, że w analizie uwzględniono **wyłącznie różniące koszty** leczenia chorych, a więc **wynikające wyłącznie ze stosowania ewerolimusu** (...)”. Wg producenta „taka konstrukcja analizy pozwala na przedstawienie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego w związku z pozytywną decyzją o zakwalifikowaniu ocenianej technologii medycznej do programu leczenia”.
- 3) Liczba pacjentów, którzy mogą stosować ewerolimus w terapii raka nerkowokomórkowego oszacowana przez ekspertów klinicznych jest wyższa niż przedstawiona w BIA producenta. Uwzględniona populacja może być zaniżona.

- 4) Wydatki płatnika wyznaczono na podstawie określonej populacji chorych kwalifikujących się do leczenia oraz kosztów leczenia jednego pacjenta. Nie przedstawiono odrębnych oszacowań – oparto się o wariant I AE, stąd należy mieć na uwadze ograniczenia wskazane w punkcie 6.1.2 niniejszego raportu, dotyczące m.in. uwzględnionych **danych kosztowych**.
- 5) Rozpatrywany **scenariusz nowy II** odzwierciedla przekazany przez MZ projekt TPZ „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” (uwzględniający substancje czynne: interferon alfa 2a, sunitynib, sorafenib i pazopanib) za wyjątkiem zastosowania sorafenibu w I linii leczenia. Natomiast **scenariusz nowy I** (w I linii leczenia uwzględniony sunitynib) jest **zgodny z rekomendacjami Prezesa AOTM nr 49/2011** (nierekomendowany pazopanib) oraz 48/2011 (rekomendowany sunitynib).

Źródło: Załącznik AW - 39

6.3.3. Wyniki analizy wpływu na system ochrony zdrowia

6.3.3.1. Informacje z raportu

Tab. Wyniki BIA – scenariusz istniejący vs. scenariusz nowy I: perspektywa płatnika publicznego (wg Tabeli 9,10 z BIA producenta).

Opcja	Scenariusz	Koszt inkrementalny [mln PLN]		
		2011	2012	2013
(1) koszty terapii ewerolimusem ponosi NFZ	prawdopodobny	■	■	■
	minimalny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■
(2) RSS ■	prawdopodobny	■	■	■
	minimalny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■

Tab. Wyniki BIA – scenariusz istniejący vs. scenariusz nowy II: perspektywa płatnika publicznego (wg Tabeli 11, 12 z BIA producenta).

Opcja	Scenariusz	Koszt inkrementalny [mln PLN]		
		2011	2012	2013
(1) koszty terapii ewerolimusem ponosi NFZ	prawdopodobny	■	■	■
	minimalny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■
(2) RSS ■	prawdopodobny	■	■	■
	minimalny	■	■	■
	maksymalny	■	■	■

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

- przy **braku umowy podziału ryzyka (RSS)** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o ■
- w przypadku **zawarcia RSS** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około ■

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib, sorafenib, pazopanib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

■ przy **braku RSS** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o ■

- w przypadku zawarcia RSS wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około [REDACTED]

6.3.4. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych oraz aspekty etyczne i społeczne

Uwzględnienie ewerolimusu w ramach rozważanych opcji TPZ „nie spowoduje poważnych konsekwencji w organizacji udzielania świadczeń zdrowotnych”.

Pozytywna decyzja refundacyjna odnośnie do finansowania ewerolimusu w ramach TPZ nie dotyczy wszystkich chorych na zaawansowanego RCC, lecz pewnej podgrupy chorych, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF. (..) Korzyści wynikające z leczenia ewerolimusem będą zatem dostępne dla wąskiej grupy chorych. Jednakże, biorąc pod uwagę fakt, że obecnie pacjenci w analizowanym wskazaniu nie mają dostępnego żadnego leczenia o udowodnionej skuteczności (..).”

„Do korzyści wynikających z finansowania leczenia chorych ewerolimusem zaliczyć należy związane z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby bez jednoczesnej utraty jakości życia pacjentów. (..) Można przypuszczać, że w związku z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby przynajmniej część pacjentów, pomimo choroby nowotworowej utrzyma aktywność zawodową, przynajmniej do momentu wystąpienia nawrotu choroby (..). Opóźnienie nawrotu choroby i związane z tym wydłużenie aktywności zawodowej i społecznej chorych wpływa również dodatnio na zwiększenie satysfakcji pacjentów i ich rodzin z opieki medycznej. (..)

Analizując wpływ rozpoczęcia terapii ewerolimusem na całkowite koszty leczenia RCC zauważyć należy, że objęcie refundacją tego preparatu wiąże się z koniecznością ponoszenia dodatkowych nakładów finansowych. Pozytywna decyzja refundacyjna dotycząca kontynuacji finansowania rozważanej technologii nie stoi w sprzeczności z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi i nie nakłada na pacjenta dodatkowych wymogów związanych z rozpoczęciem leczenia”.

Źródło: Załącznik AW - 9

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania zgłaszane przez wnioskodawcę

Innowacyjność leku:

- „Preparat Afinitor® jest pierwszym, a zarazem jedynym lekiem, który został zarejestrowany na terenie Stanów Zjednoczonych i w Unii Europejskiej w leczeniu chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomorkowym, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych VEGFR”.
- „Ewerolimus należy do inhibitorów kinazy mTOR, która uczestniczy w angiogenezie oraz w regulacji wzrostu, proliferacji i przeżycia komórek. W odróżnieniu od leków anti-VEGF lek ten działa zarówno bezpośrednio w komórkach nowotworowych, jak i w tkankach pomocniczych, m.in. w śródbłonku naczyniowym”.
- „Ewerolimus stosuje się doustnie, pozwala to na większy komfort leczenia chorych. Dodatkową innowacyjnością farmakologiczną ewerolimusu jest długi okres półtrwania, wynoszący około 30 godzin. Pozwala on na zastosowanie tego leku raz dziennie.”

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo:

- Do korzyści wynikających z finansowania leczenia chorych ewerolimusem zaliczyć należy związane z wydłużeniem czasu wolnego od progresji choroby bez jednoczesnej utraty jakości życia pacjentów. Biorąc pod uwagę fakt, że w chwili obecnej nie istnieje technologia medyczna, pozwalająca na wyleczenie zaawansowanego raka jasnokomorkowego nerki, każda terapia opóźniająca postęp tej choroby, bez jednoczesnej utraty jakości życia, jest istotnym postępem w leczeniu. Z dużą pewnością przypuszczać można również (..), że zastosowanie u chorych na mRCC w ostatniej linii leczenia ewerolimusu wpływa korzystnie na przedłużenie życia”.
- „Blokada mTOR może wiązać się z przerwaniem różnych szlaków molekularnych lub powstaniem poważnych konsekwencji wynikających z działania immunosupresyjnego. Pomimo wymienionych wyżej możliwych konsekwencji związanych z leczeniem inhibitorami mTOR, ewerolimus okazał się lekiem relatywnie bezpiecznym”

Status leku sierociego:

- „Posiadanie przez ewerolimus statusu leku sierociego w leczeniu raka nerkowokomorkowego uprawnia do podejmowania decyzji refundacyjnych wobec tej technologii medycznej w innym podejściu (egalitarnym), niż w przypadku leków stosowanych w chorobach powszechnych (podejście utylitarne).
- „Prezes AOTM podkreśla (w rekomendacjach dotyczących oceny stosowania leków sierocych), iż obecnie wzrasta przekonanie, że ocena ekonomiczna leków stosowanych w chorobach rzadkich i ultra rzadkich jest trudna i powinna stanowić tylko jeden z elementów procesu decyzyjnego w zakresie finansowania, w którym należy uwzględniać wybory i preferencje społeczeństwa.”

Źródło: Załącznik AW - 7, Załącznik AW - 9, Załącznik AW - 11

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tab. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych substancji czynnej ewerolimus wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDACTED]	„Finansowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego (typ – rak jasnokomórkowy) uzasadniają wyniki badania z losowym doбором chorych (Motzer i wsp. Lancet 2008; 372: 449-456), które – w porównaniu do wyłącznego leczenia objawowego – wykazały: <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji – 4,0 wobec 1,9 miesiąca (HR 0.30, 95% CI 0.22-0.40, p<0.0001); • nieznamienne różnice pod względem wskaźników jakości życia.”
[REDACTED]	„Jedyny lek alternatywny u chorych po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych.”
[REDACTED]	„(..) Jest to jedyna technologia o udowodnionej skuteczności w tym wskazaniu na podstawie randomizowanego badania klinicznego III fazy. Rak nerki jest chorobą rzadką, a lek Afinitor (ewerolimus) posiada status leku sierociego. (..) Zaawansowany rak nerki jest oporny na chemioterapię i hormonoterapię a jedyną alternatywą pozwalającą na przedłużenie czasu życia pacjentów, w tym czasu wolnego od progresji choroby nowotworowej stanowią terapie molekularne (in. celowane). We wspomnianym randomizowanym badaniu III fazy (RECORD-1) wykazano

	<p>skuteczność terapii ewerolimusem u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerki, u których do progresji choroby doszło w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF, w zakresie znamiennego statystycznie wpływu na czas przeżycia wolnego od progresji choroby [ponad podwojenie tego czasu w porównaniu z placebo: 4,9 miesiąca względem 1,9 miesiąca (mediany); a w grupie pacjentów leczonych wcześniej tylko jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej nawet 5,42 miesiąca względem 1,9 miesiąca (mediany)] z 67% redukcją ryzyka względnego progresji lub zgonu (HR-0,33; jest to najlepsza wartość spośród wszystkich leków molekularnych zarejestrowanych do terapii zaawansowanego raka nerki). Ponadto wykazano korzystny wpływ na stan sprawności ogólnej pacjentów leczonych tym lekiem (znamiennie statystycznie wydłużenie czasu do pogorszenia sprawności ogólnej i nieznamienne statystycznie poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą) oraz dość dobrą tolerancją leczenia. Ze względu na podyktowaną względami etycznymi (brak innych znanych terapii po niepowodzeniu leczenia anty-VEGF) konstrukcję badania klinicznego (schemat cross-over) ok. 80% pacjentów otrzymujących placebo w badaniu klinicznym III fazy otrzymało po wystąpieniu progresji choroby leczenie otwarte ewerolimusem, w związku czym nie było możliwe uzyskanie w sposób bezpośredni znamienych statystycznie różnic w zakresie przeżycia całkowitego pomiędzy grupami terapeutycznymi (14,8 miesiąca versus 14,4 miesiąca). Jednakże po wykonaniu analiz pozwalających na wyeliminowanie wpływu tej konstrukcji badania okazało się, iż lek wydłuża czas przeżycia całkowitego z 10,0 do 14,8 miesiąca, co spójne jest z obserwacjami dotyczącymi korelacji pomiędzy czasem przeżycia wolnego od progresji choroby i czasem przeżycia całkowitego u pacjentów [13]. Terapia lekiem Afinitor jest dobrze tolerowana przez pacjentów, a ewentualne działania niepożądane są łatwe do opanowania i kontrolowania za pomocą prostych środków farmakologicznych lub też okresowej redukcji dawki bądź przerwy w stosowaniu. W większości przypadków działania te są znane i związane z mechanizmem działania leku. Ponadto lek jest w postaci doustnej i dawkowany jest raz na dobę, co znacznie zwiększa szanse na systematyczność leczenia (...).”</p>
--	--

*Ekspert zgłosił konflikt interesów


Tab. Argumenty przeciwko finansowaniu ze środków publicznych substancji czynnej ewerolimus wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko
[REDAKTOWANE]	<p>„Finansowanie ewerolimusu w drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego nie jest uzasadnione z uwagi na pozostałe wyniki badania z losowym doбором chorych (Motzer i wsp. Lancet 2008; 372: 449-456), które obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> nieznamienne różnicę w zakresie czasu przeżycia całkowitego (HR 0.83, 95% CI 0.50-1.37, p=0.23); nieznamienne różnicę wskaźnika w zakresie obiektywnych odpowiedzi.”
[REDAKTOWANE]	<p>„Nie udowodniono znamiennego wydłużenia przeżycia leczonych tym lekiem chorych.”</p>
[REDAKTOWANE]	<p>„Koszt jednego opakowania leku jest stosunkowo wysoki, aczkolwiek biorąc pod uwagę fakt, iż jest to choroba śmiertelna, spodziewany czas przeżycia bez leczenia jest bardzo krótki, choroba należy do chorób tzw. rzadkich, lek jest lekiem ratującym życie, czas trwania terapii jest ograniczony a producent współfinansuje aktualnie tę terapię, koszt ten nie powinien w żaden sposób ograniczać finansowania ze środków publicznych terapii ewerolimusem (..)”</p>

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Tab. Stanowiska własne ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ze środków publicznych substancji czynnej ewerolimus wg ekspertów klinicznych

Ekspert	Stanowisko własne
[REDAKTOWANE]	<p>„Finansowanie ewerolimusu w ramach drugiej linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego może być rozważane w przypadku chorych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> jasnokomórkowym typem histologicznym; progresją choroby po wcześniejszym leczeniu sunitynibem lub/i sorafenibem; bardzo dobrym lub dobrym stanem sprawności (70-100 według klasyfikacji Karnofsky’go); obecnością chorobowych zmian możliwych do zmierzenia i oceny odpowiedzi; prawidłowymi wskaźnikami czynności szpiku kostnego oraz wątroby i nerek; nieobecnością przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym; <p>nieobecnością współwystępowania chorób o istotnym znaczeniu (np. objawowa niewydolność układu sercowo-naczyniowego, niekontrolowana cukrzyca, niestabilna choroba wieńcowa, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zawał mięśnia serca w ciągu poprzedzających sześciu miesięcy).”</p>
[REDAKTOWANE]	<p>„Lek ewerolimus stanowi wartościową opcję terapeutyczną w leczeniu chorych na raka nerkowo</p>


	komórkowego po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Moim zdaniem powinien być zarezerwowany wyłącznie dla chorych, którzy odnosili korzyść z TKI (sunitynib, sorafenib, pazopanib)”
	„ Moim zdaniem wnioskowana terapia Afinitor (ewerolimus powinna być finansowana ze środków publicznych. Lek jest jedynym lekiem o udowodnionej skuteczności w randomizowanym badaniu klinicznym III fazy (..) w tym wskazaniu klinicznym. Lek jest lekiem ratującym życie, przedłuża bowiem czas wolny od progresji choroby nowotworowej i jednocześnie wydłuża czas przeżycia całkowitego w grupie pacjentów, którym nie pozostają już żadne inne możliwości leczenia, przy zachowanej dobrej jakości życia. Moje własne doświadczenia z praktyki klinicznej potwierdzają skuteczność leku. W przypadku wielu pacjentów wyniki skuteczności przewyższają te, które uzyskano w badaniu klinicznym. Co istotne lek jest dobrze tolerowany przez pacjentów a ewentualne działania niepożądane (najczęściej nieinfekcyjne zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, hiperglikemia i hiperlipidemia) są łatwe do kontrolowania”.

*Ekspert zgłosił konflikt interesów

Źródło: Załącznik AW - 2, Załącznik AW - 3, Załącznik AW - 6

7.3. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Zlecenie Ministerstwa Zdrowia, dotyczące przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie **usunięcia przedmiotowego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji** w odniesieniu do świadczenia gwarantowanego – **leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®)** – na podstawie art. 31e ust. 1, art. 31f ust. 5 oraz art. 31h ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych.

Afinitor® posiada **status leku sierociego**. Ewerolimus (Afinitor®) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej. Podmiot odpowiedzialny przedstawił **propozycję umowy podziału ryzyka (RSS)**, gdzie 

Odnaleziono 10 pozytywnych **rekomendacji klinicznych** oraz 1 negatywną. Rekomendacje te odnosiły się do zastosowania ewerolimusu po niepowodzeniu terapii anty-VEGF u pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym (część zawężała populację do podtypu jasnokomórkowego RCC). Podkreślano skuteczność leku w ww. wskazaniu pod względem PFS. Wg polskiej rekomendacji rzeczywista korzyść kliniczna jest niewielka. W rekomendacji negatywnej Prescrire oznacza ewerolimus jako “nic nowego” , podkreśla działania niepożądane ewerolimusu wynikające z aktywności immunosupresyjnej leku oraz niepewne korzyści kliniczne.

Spośród odnalezionych **rekomendacji finansowych**, 3 są pozytywne (podkreślają wartość terapeutyczną w analizowanej populacji), 3 negatywne (podkreślają niepewne korzyści kliniczne związane z całkowitym przeżyciem pacjentów oraz brak korzyści zdrowotnych uzasadniających wysoki koszt leku). W 1 przypadku doszło do zmiany decyzji z negatywnej na pozytywną po podjęciu negocjacji cenowych.

Analiza kliniczna

Analiza została wykonana w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa **ewerolimusu** ze standardową opieką paliatywną (**BSC**) stosowanymi w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym u chorych, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (terapia anty-VEGF). Analizę oparto o wyniki **1 RCT** RECORD-1 (porównanie ewerolimus + BSC vs. placebo + BSC).

W grupie chorych leczonych ewerolimusem **czas wolny od progresji oceniany zarówno przez niezależną komisję centralną, jak i przez badaczy był istotnie dłuższy** w porównaniu do grupy placebo. Wśród chorych przyjmujących ewerolimus ryzyko progresji lub zgonu zostało zredukowane o 67-68% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (odpowiednio HR=0,33 [95% CI: 0,25; 0,43] oraz HR=0,32, [95% CI: 0,25; 0,41]).

Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem **całkowitego przeżycia** pomiędzy analizowanymi grupami, jednakże na uzyskane wyniki wpływ miał fakt, iż ze względów etycznych **80% pacjentów z grupy placebo** po progresji otrzymało ewerolimus (*cross-over*).

Ewerolimus istotnie **wydłuża** również **czas do pogorszenia sprawności pacjenta** wg Karnofsky'ego o 10%. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów: czasu do istotnego klinicznie pogorszenia symptomów raka nerki ocenianych w kwestionariuszu FKSI-DRS oraz czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego ocenianych poprzez komponenty QLQ-C30.

Podczas badania żaden z chorych **nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie** (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST). Najlepszą obiektywną odpowiedzią ocenianą przez niezależną komisję centralną było uzyskanie **stabilizacji choroby**, którą **istotnie częściej** obserwowano w grupie chorych otrzymujących ewerolimus. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic pod względem występowania częściowej odpowiedzi na leczenie.

Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpiła progresja choroby był istotnie większy w grupie otrzymującej ewerolimus.

Dane na temat bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu pochodzą głównie z badania RECORD-1.

Ogółem, 40,1% pacjentów w grupie ewerolimusu doświadczyło zdarzeń niepożądanych, w porównaniu do 22,6% pacjentów w grupie placebo. Ze względu na działanie immunosupresyjne inhibitorów mTOR ewerolimus zwiększa ryzyko wystąpienia **infekcji**. W badaniu RECORD-1 stwierdzano 3 zgony, w których oprócz choroby podstawowej jako przyczynę podawano infekcje. 14% pacjentów doświadczyło także **nieinfekcyjnego zapalenia płuc** o nasileniu od 1 do 3. Stwierdzono także większe w grupie ewerolimusu niż w grupie placebo pogorszenie parametrów krwi: hematologicznych (poniżej norm) oraz biochemicznych (w większości powyżej norm). Były to jednak odchylenia w większości w stopniu nasilenia 1 i 2, rzadziej w stopniu 3 i 4. W czasie po rejestracji leku zaobserwowano m.in. przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.

Analiza ekonomiczna

Celem analizy była ocena opłacalności i zasadności finansowania ewerolimusu (Afinitor®), podawanego doustnie w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF. Analizę przeprowadzono przy założeniu, że Afinitor® zostanie objęty finansowaniem ze środków publicznych w ramach Terapeutycznego Programu Zdrowotnego NFZ leczenia raka nerki. Wykonano modelowanie kosztów dla horyzontu czasowego zgodnego z badaniem, nie modelowano efektów zdrowotnych – uwzględnioną medianę przeżycia zaczerpnięto bezpośrednio z publikacji.

Wartość parametru ICER dla ewerolimusu względem BSC wyniosła około [REDAKTOWANE] **za dodatkowy rok życia bez progresji choroby**. Wartość parametru ICER dla ewerolimusu względem BSC po uwzględnieniu umowy podziału ryzyka (RSS) zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny wynosi [REDAKTOWANE] **za dodatkowy rok życia bez progresji choroby**.

W analizie wykonanej z uwzględnieniem potencjalnych różnic w czasie przeżycia chorych, określonych na podstawie wyników modelowania przedstawionych w publikacji Motzer 2010, wyznaczony **koszt uzyskania dodatkowego roku życia (LYG)** wyniósł [REDAKTOWANE]

W analizie wrażliwości nie wykazano istotnego wpływu parametrów kosztowych na wyniki analizy ekonomicznej. Wpływ na wynik analizy ma natomiast zmiana wartości parametru PFS.

Analiza wpływu na system opieki zdrowotnej

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Przyjęto, iż ewerolimusem mogą być leczeni chorzy **po niepowodzeniu terapii sunitynibem lub sorafenibem i pazopanibem w I bądź II linii**. Porównano koszty **3 scenariuszy**: istniejącego (założenie o braku finansowania ewerolimusu ze środków publicznych) oraz scenariuszy nowych (I – TPZ obejmuje tylko sunitynib i ewerolimus; II – TPZ uwzględnia ewerolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib i interferon alfa 2a). Przedstawione wydatki inkrementalne związane są wyłącznie z kosztem ewerolimusu i kosztem leczenia działań niepożądanych. Nie oszacowano wydatków całkowitych związanych z TPZ.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

- przy **braku umowy podziału ryzyka (RSS)** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około [REDACTED],
- w przypadku **zawarcia RSS** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około [REDACTED].

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ „Leczenie raka nerkowokomórkowego” obejmującego sunitynib, sorafenib, pazopanib i ewerolimus sprawi, iż w latach 2011-2013:

- przy **braku RSS** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o [REDACTED],
- w przypadku **zawarcia RSS** wydatki NFZ **zwiększą się** względem scenariusza istniejącego odpowiednio o około [REDACTED].

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawiony scenariusz istniejący nie odzwierciedla istniejącej sytuacji refundacyjnej ewerolimusu: finansowania ze środków publicznych w ramach TPZ **chemioterapii niestandardowej**. Nie przeanalizowano wpływu podjęcia decyzji o zmianie sposobu finansowania dla budżetu płatnika, ani podjęcia decyzji o zaprzestaniu finansowania.

8. Piśmiennictwo

1. Motzer R et. al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56
2. Motzer R et. Al. Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell Carcinoma. *Cancer* 2010; 116: 4256–65
3. Wojciechowska U et. al. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2008 roku. Warszawa 2010
4. Szczeklik A et. al. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010, Medycyna Praktyczna, Kraków 2010
5. Wysocki P et. al. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – aktualizacja. *Onkologia w Pr. Klin.* 2010, tom 6, nr 4, 143-152
6. La Revue Prescrire Juin 2011/Tome 31 N°332; 439
7. Pitt et al. Everolimus for the second-line treatment of advanced and/or metastatic renal cell cancer: a critique of the submission from Novartis. *Health Technology Assessment* 2010; Vol. 14: Suppl.2
8. Ravaud A Treatment-Associated Adverse Event Management in the Advanced Renal Cell Carcinoma Patient Treated with Targeted Therapies. *The Oncologist* 2011; 16 (suppl 2): 32-44
9. Grünwald V et. al. An International Expanded Access Program (EAP) of RAD001 (Everolimus) in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC) Who Fail or Become Intolerant of a Prior Vascular Endothelial Growth Factor Receptor (VEGFR) Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. Poster Presented at Gemeinsamen Jahrestagung der Deutschen, Österreichischen und Schweizerischen Gesellschaften für Hämatologie und Onkologie, October 2–6, 2009, Heidelberg/Mannheim, Germany: http://www.targetmtor.de/ejbfile-2803/TargetmTor/de/target_mtor/pub/rad001studien/react/REACT%20Poster%20DGHO%202009_final.pdf
10. Grünwald V et. al. Final results of the international, expanded-access program of everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma who progress after prior vascular endothelial growth factor receptor–tyrosine kinase inhibitor (VEGFR-TKI) therapy. Meeting: 2011 ASCO Annual Meeting Abstract No: 4601
11. Beaumont et al. [Patient-Reported Outcomes in a Phase III Study of Everolimus](#) Versus Placebo in Patients with Metastatic Carcinoma of the Kidney That Has Progressed on Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy. *The Oncologist* May 2011 vol. 16 no. 5 632-640
12. Bergmann et al. A noninterventional study of everolimus in metastatic renal cell cancer after use of one VEGFR-TKI: Results of a preplanned interim analysis of a prospective study. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 4552)
13. Szczylik C. Nowe spojrzenie na ocenę skuteczności terapii celowanych zaawansowanego raka nerki – kontrowersje. *OncoReview*. 2011/Vol. 1/Nr 1/8-20
14. Herrmann E, Gerss J, Bierer S, Kopke T, Bolenz C, Hertle L, et al. Pre-treatment global quality of health predicts progression free survival in metastatic kidney cancer patients treated with sorafenib or sunitinib. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009 Jan;135(1):61-7.
15. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008 Aug 1;26(22):3763-9.
16. Cella D, Yount S, Du H, Dhanda R, Gondek K, Langefeld K, et al. Development and validation of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Kidney Symptom Index (FKSI). *J Support Oncol* 2006 Apr;4(4):191-9.
17. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007 Jul;10(4):285-93.
18. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993 Mar 3;85(5):365-76.
19. Radiation Therapy Oncology Group. European Organisation for Research and Treatment of Cancer 30-item core quality of life questionnaire (EORTC QLQ C-30). 1-3-2007
20. Delea et al. Association between treatment effects on disease progression (DP) endpoints and overall survival (OS) in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology*, 2009 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 27, No 15S (May 20 Supplement), 2009: 5105
21. Jarosz J, de Walden – Gałuszko K, EAPC Task Force on the development of Palliative Care in Europe: Poland, <http://www.eapcnet.org/Policy/CountriesReport.htm>
22. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE SINGLE TECHNOLOGY APPRAISAL (STA) FOR EVEROLIMUS (AFINITOR®) IN ADVANCED RENAL CELL CARCINOMA: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12044/47345/47345.pdf>

9. Załączniki

Załącznik AW - 1	korrespondencja
Załącznik AW - 2	stanowisko eksperckie [REDACTED]
Załącznik AW - 3	stanowisko eksperckie [REDACTED]
Załącznik AW - 4	Charakterystyka Produktu Leczniczego
Załącznik AW - 5	projekt terapeutycznego programu zdrowotnego „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” przekazany przez MZ
Załącznik AW - 6	stanowisko eksperckie [REDACTED]
Załącznik AW - 7	analiza problemu decyzyjnego
Załącznik AW - 8	Francja, Prescrire 2011, 2010
Załącznik AW - 9	analiza wpływu na budżet
Załącznik AW - 10	dane NFZ i opinia Prezesa NFZ
Załącznik AW - 11	analiza ekonomiczna
Załącznik AW - 12	korrespondencja dot. TPZ „Leczenie raka nerkowo-komórkowego”
Załącznik AW - 13	11.03.29_Novartis_audyt [REDACTED] opinia nt TPZ „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” [REDACTED]
Załącznik AW - 15	opinia nt TPZ „Leczenie raka nerkowo-komórkowego” [REDACTED]
Załącznik AW - 16	Polska, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) 2010
Załącznik AW - 17	USA, National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2011
Załącznik AW - 18	Europa, European Association of Urology (EAU) 2010
Załącznik AW - 19	Europa, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2010
Załącznik AW - 20	Europa, European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 2009
Załącznik AW - 21	Hiszpania, Comitè d’Avaluació de Medicaments d’Ús Hospitalari (CAMUH), 2011
Załącznik AW - 22	Kanada, Health Canada (HC) 2010
Załącznik AW - 23	Kanada, Canadian Kidney Cancer Forum (CKCF) 2009
Załącznik AW - 24	Kanada, Cancer Care Ontario (CCO) 2009
Załącznik AW - 25	Niemcy, Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie (DGHO) 2011
Załącznik AW - 26	Francja, Haute Autorite de Sante (HAS) 2010
Załącznik AW - 27	Holandia, College voor zorgverzekeringen (CVZ) 2010
Załącznik AW - 28	Szkocja, Scottish Medicines Consortium (SMC), 2010
Załącznik AW - 29	Szwecja, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV) 2010
Załącznik AW - 30	Wielka Brytania, National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2011
Załącznik AW - 31	Australia, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) 2009, 2010
Załącznik AW - 32	Kanada, Committee to Evaluate Drugs (CED) 2011
Załącznik AW - 33	Novartis – refundacja w innych krajach
Załącznik AW - 34	analiza efektywności klinicznej
Załącznik AW - 35	RCT RECORD-1 (Motzer 2008)
Załącznik AW - 36	RCT RECORD-1 (Motzer 2010)
Załącznik AW - 37	RCT RECORD-1 (Beaumont 2011)
Załącznik AW - 38	abstrakt – badanie obserwacyjne REACT (Grünwald 2011)
Załącznik AW - 39	ocena formalna zgodności z wytycznymi oceny technologii medycznych
Załącznik AW - 40	protokół przekazania strategii wyszukiwania dowodów naukowych
Załącznik AW - 41	Revaud_2011