



**Stanowisko Rady Konsultacyjnej  
nr 68/2011 z dnia 25 lipca 2011r.  
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych/zmiany  
poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego  
„leczenie pacjentów z rakiem nerki przy wykorzystaniu  
produktu leczniczego ewerolimus (Afinitor®)”**

*Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z wykazu świadczeń gwarantowanych.*

**Uzasadnienie**

W opinii Rady Konsultacyjnej ewerolimus jest lekiem o bardzo ograniczonej skuteczności: przedłuża czas przeżycia wolny od progresji (PFS) o 3 miesiące i całkowity czas przeżycia wyliczony przy pomocy modelowania (OS) o 4,8 miesiąca.

**Tryb przygotowania stanowiska**

Niniejsze stanowisko opracowane zostało przez Radę Konsultacyjną na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia z dnia 10.04.2011 (znak pisma: MZ-PL-460-8365-246/GB/10) oraz raportu ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu pacjentów z rakiem nerki” nr AOTM-OT-0384.

**Problem zdrowotny**

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. W ponad 80%, stwierdzany jest rak nerkowokomórkowy (RCC – renal cell carcinoma, ICD-10: C 64 – nowotwór złośliwy nerki z wyjątkiem miedniczki nerkowej). Rzadziej rozpoznawany jest rak z nabłonka przejściowego dróg moczowych, czyli rak miedniczki nerkowej i moczowodu (około 5% wszystkich guzów nerki). W RCC ze względu na obraz histopatologiczny rozróżnia się raka jasnokomórkowego, raka brodawkowatego (oba wywodzące się z komórek cewek bliższych), raka chromofobnego oraz onocytoma, przy czym najczęstszym typem jest rak jasnokomórkowy stanowiący w RCC od 65 do 75 % przypadków.<sup>1,2</sup>

Klasyczne objawy guza nerki, znane jako triada Virchowa (guz wyczuwalny przez powłoki, ból w okolicy lędźwiowej, krwiomocz), współwystępują dość rzadko (<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 przyczyn. 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). Okres 5 lat przeżywa ok. 60% chorych, w przypadku przerzutów – poniżej 20%.<sup>1,2</sup>



Etiologia RCC jest nieznana. Przyczyną powstawania nowotworu najprawdopodobniej są 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, napromienienie miednicy.<sup>1,2</sup>

Według Krajowego Rejestru Nowotworów w 2008 r. nowotwory złośliwe nerki stanowiły w Polsce 3,8% zachorowań nowotworowych u mężczyzn i 2,6% u kobiet (ogółem 4164 przypadki zachorowań). Zgony z tego powodu stanowiły odpowiednio 3,0% i 2,4% spośród zgonów nowotworowych (ogółem 2563 zgonów). Współczynniki zachorowalności i umieralności dla nowotworów złośliwych nerek są u obu płci najwyższe w starszej grupie wiekowej (po 65 r.ż.).<sup>1</sup>

Według innego źródła standaryzowany współczynnik zapadalności (100 tys. osób/rok) na RCC w 2003 roku w Polsce wyniósł 9,3 dla mężczyzn i 4,9 dla kobiet. RCC stanowią w Polsce 3,6% wszystkich nowotworów złośliwych u mężczyzn i 2,6% u kobiet. RCC występuje 2 razy częściej u mężczyzn niż u kobiet, najczęściej po 40 r.ż., a średni wiek chorych w chwili rozpoznania wynosi około 60 lat.<sup>2</sup>

### **Obecna standardowa terapia**

Dostępne metody leczenia obejmują nefrektomię radykalną (radykalne usunięcie nerki ze zmianą nowotworową, torebką tłuszczową, blaszkami powięzi nerkowej, nadnerczem oraz regionalnymi węzłami chłonnyymi), nefrektomię oszczędzającą (usunięcie guza i pozostawienie niezmięnionej 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  $\alpha$  po nefrektomii u tych chorych, u których istnieje duże ryzyko nawrotu po leczeniu chirurgicznym).<sup>1,2</sup>

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 + interferon, niektórzy chorzy otrzymują także interleukinę 2 w dużych dawkach).<sup>1,2</sup>

Nowsze metody farmakologiczne, dla których w ostatnich latach przedstawiono wyniki badań klinicznych, obejmują leki ukierunkowane molekularnie przeciwko VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego): drobnocząsteczkowe inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitinib, sorafenib, pazopanib); przeciwciało monoklonalne – bewacyzumab; inhibitory kinazy serynowo-treoninowej mTOR (temsyrolimus, ewerolimus).<sup>1,2,3</sup>

Wybór optymalnej terapii RCC powinien być dokonany w oparciu o ocenę rokowania indywidualnego pacjenta. U chorych z wielonarządowymi przerzutami stosuje się klasyfikację według 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 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. W przypadku nowych leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu chorych na zaawansowanego RCC nie zostały jeszcze wypracowane obiektywne czynniki predykcyjne.<sup>1,3</sup>

Algorytm postępowania farmakologicznego w Polsce (stan na połowę 2010 roku) w przerzutowym RCC można podzielić na dwa schematy.<sup>2,3</sup>

- I linia leczenia – korzystne i pośrednie rokowanie – systemowe leczenie po wykluczeniu możliwości interwencji chirurgicznej: cytokiny (interleukina 2 w dużych dawkach oraz interferon  $\alpha$ ) u chorych o korzystnym rokowaniu po nefrektomii i z przerzutami ograniczonymi do płuc; sunitinib; bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem; pazopanib; sorafenib. Niekorzystne rokowanie: temsyrolimus

- II linia leczenia – sorafenib; pazopanib; 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.

Powyższe zalecenia oparto na wytycznych klinicznych, zarówno polskich PTOK (2010),<sup>5</sup> jak i światowych: NCCN (2011),<sup>6</sup> EAU (2010),<sup>7</sup> ESMO (2010),<sup>8</sup> EORTC (2009),<sup>9</sup> Prescrire (2011),<sup>10</sup> CAMUH (2011),<sup>11</sup> HC (2010),<sup>12</sup> CKCF (2009),<sup>13</sup> CCO (2009),<sup>14</sup> DGHO (2011).<sup>15</sup>

### Opis świadczenia

Afinitor® (ewerolimus), kod ATC: L01XE10, jest selektywnym inhibitorem mTOR (mammalian target of rapamycin). Inhibitor mTOR jest kluczową kinazą serynowo-treoninową, której aktywność jest nasiloną 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. Został po raz pierwszy dopuszczony do obrotu 3 sierpnia 2009 r.<sup>4</sup>

Afinitor stosuje się w leczeniu pacjentów z zaawansowanym RCC w przypadku postępu choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekiem anty-VEGF. Ze względu na niską liczbę pacjentów z RCC, choroba jest uznawana za rzadką, a preparat Afinitor został oznaczony w dniu 5 czerwca 2009 r. jako lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).<sup>4</sup>

Zalecana dawka preparatu wynosi 10 mg doustnie raz na dobę. Leczenie należy kontynuować, dopóki pacjent będzie czerpał z niego korzyści lub do czasu wystąpienia niedopuszczalnych działań niepożądanych. Lekarz może zmniejszyć dawkę lub przerwać leczenie na krótki czas, jeżeli u pacjenta wystąpią ciężkie lub trudne do zniesienia działania niepożądane. Tabletki należy połykać w całości codziennie o tej samej porze. Nie należy ich żuć ani miażdżyć. Lek należy przyjmować regularnie podczas posiłków lub między posiłkami.<sup>4</sup>

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

### Efektywność kliniczna

Podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę efektywności klinicznej, zawierającą przegląd systematyczny badań pierwotnych. Analiza została wykonana w celu porównania skuteczności ewerolimusu ze standardową opieką paliatywną (BSC) stosowaną w zaawansowanym RCC u chorych, u których nastąpił postęp choroby w trakcie lub po przebytej terapii lekami hamującymi czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (terapia anty-VEGF). Analizę oparto na wynikach 1 RCT (porównanie ewerolimus + BSC vs. placebo + BSC).

W grupie chorych leczonych ewerolimusem PFS (pierwszorzędowy punkt końcowy) był istotnie statystycznie (i.s.) dłuższy niż w grupie placebo. Wśród chorych przyjmujących ewerolimus ryzyko progresji lub zgonu zostało zredukowane (w ocenie niezależnej komisji centralnej) o 67% w porównaniu z grupą przyjmującą placebo (HR=0,33, [95% CI: 0,25; 0,43]). Nie odnotowano i.s. różnic pod względem OS pomiędzy analizowanymi grupami (14,8 vs 14,4 dla ewerolimusu vs. placebo), jednakże na uzyskane wyniki wpływ miał fakt, iż ze względów etycznych 80% (111 z 139) pacjentów z grupy placebo po progresji otrzymało ewerolimus. W tej sytuacji przeprowadzono dodatkową analizę, opartą na porównaniu wyników 21 innych RCT dla zaawansowanego RCC, w której oszacowano medianę OS pacjentów otrzymujących placebo na 10,0 mies., wnioskując, że terapia aktywna wydłuża OS o 4,8 mies.<sup>1</sup>

Ewerolimus i.s. wydłuża czas do pogorszenia sprawności pacjenta o 10%, HR=0,66 [95% CI: 0,49; 0,90]. Istotnych statystycznie różnic nie wykazano w przypadku punktów końcowych ocenianych przez pacjentów: czasu do istotnego klinicznie pogorszenia objawów raka nerki ocenianych w

kwestionariuszu FCSI-DRS (narzędzie złożone z 9 elementów, oceniające najważniejsze objawy związane z RCC, takie jak: energia, ból, utrata wagi, ból kości, zmęczenie, skrócenie oddechu, gorączka, krwimocz, kaszel) oraz czasu do pogorszenia ogólnej jakości życia i funkcjonowania fizycznego ocenianych poprzez komponenty QLQ-C30 (5 skali oceniających funkcjonowanie fizyczne, emocjonalne, poznawcze, społeczne, pełnienie ról społecznych; 3 skale oceniające objawy choroby: zmęczenie, ból, mdłości i wymioty; skala oceny ogólnego stanu zdrowia).<sup>1</sup>

Podczas badania żaden z chorych nie uzyskał całkowitej odpowiedzi na leczenie (ocenianej zgodnie z kryteriami RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – kryteriami oceny odpowiedzi na leczenie w guzach litych). Najlepszą obiektywną odpowiedzią ocenianą przez niezależną komisję centralną było uzyskanie stabilizacji choroby, którą i.s. częściej obserwowano w grupie chorych otrzymujących ewerolimus (ewerolimus/BSC: 66,8%; placebo/BSC: 32,4%). Nie odnotowano i.s. różnic pod względem występowania częściowej odpowiedzi na leczenie. Odsetek pacjentów, u których po 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia nie wystąpiła progresja choroby, był i.s. większy w grupie otrzymującej ewerolimus (ewerolimus/BSC: 26%; placebo/BSC: 2%).<sup>1</sup>

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Analizę bezpieczeństwa oparto na 1 RCT. Dodatkowe źródło informacji stanowiła ChPL.

Okolo 40,1% pacjentów w grupie przyjmującej ewerolimus doświadczyło zdarzeń niepożądanych (zapalenie jamy ustnej; infekcje: w tym zapalenie płuc, aspergiloza, kandydoza i sepsa; osłabienie; zmęczenie; biegunka; kaszel; wysypka; nudności; utrata łaknienia; obwodowy obrzęk; duszności; wymioty; zapalenie śluzówki; bóle głowy; krwawienie z nosa; świąd; nieinfekcyjne zapalenie płuc; suchość skóry; zaburzenie smaku; ból kończyn) w porównaniu do 22,6% pacjentów w grupie placebo.<sup>1</sup>

Ponadto 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 i.s. 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.<sup>1,4</sup>

Ze względu na działanie immunosupresyjne inhibitorów mTOR ewerolimus zwiększa ryzyko wystąpienia infekcji. W badaniu stwierdzano 3 zgony, w których oprócz choroby podstawowej jako przyczynę podawano infekcje. Okolo 14% pacjentów doświadczyło także nieinfekcyjnego zapalenia płuc o nasileniu od 1 do 3 stopnia. Stwierdzono także większe w grupie ewerolimusu niż w grupie placebo pogorszenie parametrów krwi: hematologicznych oraz biochemicznych. Były to jednak odchylenia w większości w stopniu nasilenia 1 i 2, rzadziej w stopniu 3 i 4. Po rejestracji leku zaobserwowano m.in. przypadki reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B.<sup>1</sup>

### **Koszty świadczenia i jego wpływ na budżet płatnika**

Analiza ekonomiczna, przedłożona przez podmiot odpowiedzialny, dotyczyła oszacowania efektywności kosztów zastosowania preparatu ewerolimusu (Afinitor®), podawanego doustnie w postaci tabletek, stosowanego w leczeniu zaawansowanego RCC u pacjentów, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) przy założeniu finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego leczenia raka nerki. Przyjęto 2 warianty: I – ocena efektu zdrowotnego w postaci PFS oraz II – ocena efektu zdrowotnego w postaci zyskanych lat życia (LYG). Horyzont czasowy dla I i II wariantu określono odpowiednio na: 4,9 i 14,8 miesięcy (jak w RCT).<sup>1</sup>

Wartość parametru ICER dla ewerolimusu względem BSC wyniosła około █████ zł za dodatkowy rok życia bez progresji choroby, po uwzględnieniu umowy podziału ryzyka (RSS) zaproponowanej przez podmiot odpowiedzialny █████ zł/PFS. W analizie wykonanej z uwzględnieniem potencjalnych różnic w czasie przeżycia chorych, określonych na podstawie wyników modelowania, ICER (LYG) wyniósł około █████ zł/LYG.<sup>1</sup>

Na wynik analizy największy wpływ miała zmiana wartości parametru PFS. Po uwzględnieniu skrajnych wartości dla parametru PFS u chorych leczonych ewerolimusem współczynnik ICER uległ zwiększeniu o 43% w przypadku skrócenia PFS do dolnej granicy 95% CI oraz 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 zmieniało ICER w małym stopniu.<sup>1</sup>

Kolejnym istotnym parametrem w analizie był czas leczenia chorych ewerolimusem. Wynika to z faktu, że parametr ten bezpośrednio wpływa na wielkość kosztów leczenia chorych z przerzutowym RCC omawianą 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%.<sup>1</sup>

Przedstawioną przez wnioskodawcę analizę wpływu na budżet przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym z perspektywy 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 sunitynib i ewerolimus; II – TPZ uwzględnia ewerolimus, sunitynib, sorafenib, pazopanib i interferon  $\alpha$  2a). Przedstawione wydatki inkrementalne związane są wyłącznie z kosztem ewerolimusu i kosztem leczenia działań niepożądanych. Nie oszacowano wydatków całkowitych związanych z TPZ.<sup>1</sup>

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ obejmującego I scenariusz (w programie tylko sunitynib i ewerolimus) spowoduje, iż w latach 2011-2013, w przypadku zawarcia RSS, wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego o około █████ zł.<sup>1</sup> Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ewerolimusu w ramach TPZ obejmującego II scenariusz (5 substancji czynnych w programie) sprawi, iż w latach 2011-2013, w przypadku zawarcia RSS, wydatki NFZ zwiększą się względem scenariusza istniejącego o około █████ zł.<sup>1</sup>

Należy zwrócić uwagę na fakt, iż przedstawiony scenariusz istniejący nie odzwierciedla obecnej 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.

Zarówno francuskie HAS (2010),<sup>16</sup> holenderskie CVZ (2010),<sup>17</sup> jak i szwedzkie TLV (2010)<sup>19</sup>, pomimo wysokich kosztów za QUALY, rekomendują finansowanie ze środków publicznych preparatu ewerolimus w leczeniu chorych z zaawansowanym RCC. Natomiast szkockie SMC (2010),<sup>18</sup> brytyjskie NICE (2011),<sup>20</sup> australijskie PBAC (2010)<sup>21</sup> oraz kanadyjskie CED (2011)<sup>22</sup> nie rekomendują finansowania leku ze względu na wysokie koszty leczenia w stosunku do niewystarczających korzyści zdrowotnych.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Konsultacyjna podjęła decyzję jak na wstępie.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Pasiński  
Przewodniczący Rady Konsultacyjnej

## Piśmiennictwo

1. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej „Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu pacjentów z rakiem nerki” nr AOTM-OT-0384. Agencja Oceny Technologii Medycznych: Warszawa, lipiec 2011.
2. Szczeklik A, et.al. Wybrane zagadnienia onkologii klinicznej. Choroby wewnętrzne. Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
3. Polska Unia Onkologii. Szczegółowe zasady postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. PUO 2009. <http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/>
4. Charakterystyka produktu leczniczego Afinitor®.
5. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej. Obecne możliwości leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego — aktualizacja. PTOK 2010. [www.opk.viamedica.pl](http://www.opk.viamedica.pl)
6. National Comprehensive Cancer Network. Kidney cancer. NCCN 2011. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf)
7. European Association of Urology. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2010 Update. EAU 2010. <http://www.uroweb.org/gls/EU/EAU%20Guidelines%20on%20Renal%20Cell%20Carcinoma%20The%202010%20Update.pdf>
8. European Society for Medical Oncology. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. ESMO 2010. [http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl\\_5/v137.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v137.full.pdf+html)
9. European Organization for Research and Treatment of Cancer. EORTC-GU group expert opinion on metastatic renal cell cancer. EORTC 2009. <http://www.ejancer.info/article/S09598049%2808%2901030-7/fulltext>
10. Prescrire. Traitement des adénocarcinomes du rein métastatiques. France 2011. [www.prescrire.org](http://www.prescrire.org)
11. Comitè d’Avaluació de Medicaments d’Ús Hospitalari. Everolimús (Afinitor®) per al tractament del carcinoma de cèl lules renals. CAMUH 2011. [http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/everolimus\\_carcinoma\\_renal\\_aiaqs2011ca.pdf](http://www.gencat.cat/salut/depsan/units/aatrm/pdf/everolimus_carcinoma_renal_aiaqs2011ca.pdf)
12. Health Canada. Summary Basis of Decision (SBD) Pr. AFINITOR Everolimus, 5 mg and 10 mg tablets Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. HC 2010. [http://www.hcsc.gc.ca/dhpmpps/alt\\_formats/pdf/prodpharma/sbs-md/phase1decision/drugmed/sbd\\_smd\\_2010\\_afinitor\\_125809-eng.pdf](http://www.hcsc.gc.ca/dhpmpps/alt_formats/pdf/prodpharma/sbs-md/phase1decision/drugmed/sbd_smd_2010_afinitor_125809-eng.pdf)
13. Canadian Kidney Cancer Forum. Management of kidney cancer: Canadian Kidney Cancer Forum Consensus Update. CKCF 2009. <http://www.kidneycancer canada.ca/dbfiles/165.pdf>
14. Cancer Care Ontario. The Use of Inhibitors of Angiogenesis in Patients with Inoperable Locally Advanced or Metastatic Renal Cell Cancer: Guideline Recommendations. CCO 2009. <http://www.cancercare.on.ca/common/pages/UserFile.aspx?fileId=43557>
15. Deutsche Gesellschaft für Haematologie und Onkologie. Nierenkrebs (Nierenzellkarzinom, Hypernephrom). DGHO 2011. <http://www.dgho.de/informationen/leitlinien/mein-onkopedia/Nierenkarzinom%20P%20Version%201%2000.pdf>
16. Haute Autorité de Santé. AFINITOR 5 mg, comprimé Boîte de 30 (CIP : 3962811), AFINITOR 10 mg, comprimé Boîte de 30 (CIP : 3962828). HAS 2010. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/afinitor\\_-\\_ct-7009.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-01/afinitor_-_ct-7009.pdf)
17. College voor zorgverzekeringen. Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport Postbus 20350 2500 EJ 's Gravenhage. CVZ 2010. [http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst\\_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1002+everolimus+afinitor.pdf](http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/nl/documenten/cfh-rapporten/2010/cfh1002+everolimus+afinitor.pdf)
18. Scottish Medicines Consortium. Everolimus 5 and 10 mg tablets (Afinitor®) No. (595/10) Novartis Pharmaceuticals UK Limited. SMC 2010. [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/EverolimusAfinitor\\_Amended\\_Mar2010.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/EverolimusAfinitor_Amended_Mar2010.pdf)
19. Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket. Ansökan inom läkemedelsförmånerna. TLV 2010. [http://www.tlv.se/Upload/Beslut\\_2010/bes100907-afinitor.pdf](http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100907-afinitor.pdf)
20. National Institute for Health and Clinical Excellence. Everolimus for the second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. NICE 2011. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13437/54111/54111.pdf>  
<http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/2010089EverolimusForRenalCellCarcinoma.jsp>
21. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Everolimus, tablet, 5 mg and 10 mg, Afinitor®. PBAC 2010. <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-Everolimus-july10>
22. Committee to Evaluate Drugs. Recommendations and Reasons (Afinitor®). CED 2011. <http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced/pdf/afinitor.pdf>