



Agencja Oceny Technologii Medycznych Dział Rekomendacji Biura Prezesa

Pazopanib we wskazaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54 (nowotwory złośliwe trzonu macicy) i C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia)

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
realizowanych w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-18/2014

Warszawa, czerwiec 2014 r.

Zastosowane skróty:

AHS – Alberta Health Services

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

CRTH – chemioradioterapia

CTH – chemioterapia

EMA – European Medicine Agency

ESMO – European Society for Medical Oncology

FDA – Food and Drug Administration

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NCCN - National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

OR – (ang. *overall response*) odpowiedź ogólna

ORR – (ang. *overall response rate*) wskaźnik odpowiedzi ogółem

OS - (ang. *overall survival*) przeżycie całkowite

p – (ang. *p-value*) prawdopodobieństwo testowe, znamienność statystyczna

PD – (ang. *progresive disease*) choroba postępująca

PFS – (ang. *progresion free survival*) czas bez progresji choroby po zakończonym leczeniu

p.o. – (łac. *per orem*) podanie doustne

PR – (ang. *partial response*) odpowiedź częściowa

PUO – Polska Unia Onkologii

RTH - radioterapia

SD – (ang. *stable disease*) choroba stabilna

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WHO – (ang. *World Health Organization*) Światowa Organizacja Zdrowia

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	6
2.1.	Problem zdrowotny.....	6
2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	15
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	16
2.3.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	16
2.3.3.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	16
3.	Opinie ekspertów	24
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	25
4.1.	Rekomendacje kliniczne	25
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5.	Analiza kliniczna	29
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	29
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	30
5.2.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo	30
5.2.2.	Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie.....	31
6.	Analiza ekonomiczna.....	34
6.1.	Opublikowane analizy ekonomiczne	34
6.2.	Przedstawienie metodyki i modelu	34
7.	Analiza wpływu na budżet.....	35
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	35
7.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	35
8.	Podsumowanie	36
8.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	36
8.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	36
9.	Piśmiennictwo.....	39
10.	Załączniki	40

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

05-05-14

znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie pazopanibu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54, C80

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- 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 (usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej)

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- 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

Wnioskowana technologia medyczna:

pzaopanib

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

Rozpoznanie określone kodem ICD-10:

C54 – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone

C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Nazwa preparatu	Postać i dawka	Producent
Votrient	tabl. powl. 200 mg 30 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powl. 200 mg 90 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powl. 400 mg 30 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania
Votrient	tabl. powl. 400 mg 60 tabl.	GlaxoSmithKline – Wielka Brytania

Preparaty zawierające: pazopanib - Źródło: urlp.gov.pl

Karta niejawności

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust. 1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania pazopanibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C54 i C80, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

Zlecenie z dnia 5 maja 2014 roku przekazano pismem Ministra Zdrowia znak MZ-PLD-460-19199-112/DJ/14. W toku prac wystąpiono do eksperta klinicznego - Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczącą ww. technologii medycznej. Uzyskano odpowiedź.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań paklitakselu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowym wskazaniu.

Źródło: korespondencja

2.1. Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy – C54

Epidemiologia i etiologia

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%). W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczyk, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Diagnostyka

Rozpoznanie

Rozpoznanie raka endometrium warunkuje wykonanie:

- pełnego badania lekarskiego (podmiotowe i przedmiotowe);
- badania ginekologicznego per vaginam i per rectum z wziernikowaniem;
- badania wyskrobin z kanału szyjki oraz trzonu macicy.

Ocena patomorfologiczna

O rozpoznaniu decyduje wynik badania wyskrobin z jamy macicy. Najczęściej stwierdza się raka gruczołowego (80% chorych). W pozostałych przypadkach rozpoznaje się utkanie brodawkowego raka surowiczego lub raka jasnokomórkowego, które cechują się gorszym rokowaniem. Protokół patologiczny powinien obejmować: stosunek głębokości inwazji do grubości mięśnia macicy, wielkość guza, lokalizację ogniska nowotworowego (dno/dolna część jamy macicy), typ histologiczny nowotworu i jego zróżnicowanie oraz opis ewentualnej inwazji przestrzeni naczyń limfatycznych. Wyróżnia się trzy stopnie zróżnicowania: rak wysoko zróżnicowany — G1 (< 5% utkania raka litego), rak średnio zróżnicowany — G2 (6–50% utkania raka litego) i rak nisko zróżnicowany — G3 (> 50% utkania raka litego).

Ocena stopnia zaawansowania klinicznego

Stopień klinicznego zaawansowania określa się na podstawie badania klinicznego i badań uzupełniających.

W przypadkach trudnych do oceny w rutynowym badaniu ginekologicznym jest wskazane przeprowadzenie badania

w znieczuleniu ogólnym. W ustalaniu zaawansowania są pomocne wyniki badań:

- RTG klatki piersiowej;

- USG przezpochwowe i jamy brzusznej;
- podstawowych krwi i moczu;
- KT lub MR jamy brzusznej i miednicy małej.

Tabela 1 Klasyfikacja zaawansowania klinicznego raka endometrium według FIGO (1971 r.) dla chorych leczonych wyłącznie napromienianiem

Stopień	Charakterystyka
0	<i>Carcinoma in situ (hyperplasia endometrii atypica)</i>
I	Rak ograniczony do trzonu macicy (z cieśnią włącznie)
IA	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy ≤ 8 cm
IB	Rak ograniczony do trzonu macicy — długość jamy macicy > 8 cm
II	Rak zajmuje trzon i szyjkę macicy (zajęcie szyjki potwierdzone w badaniu histopatologicznym, HSG lub histeroskopii)
III	Rak przechodzi poza macicę, ale nie przekracza granic miednicy mniejszej
IV	Rak przechodzi poza miednicę mniejszą albo nacieka błonę śluzową pęcherza lub odbytnicy
IVA	Naciekanie narządów sąsiednich: pęcherza, odbytnicy, esicy, jelita cienkiego
IVB	Przerzuty do narządów odległych

Tabela 2 Chirurgiczno-patologiczna klasyfikacja stopnia zaawansowania raka endometrium według FIGO (2009 r.)

Stopień	Charakterystyka
I	Nowotwór ściśle ograniczony do trzonu macicy
IA	Brak nacieku lub głębokość nacieku obejmuje < 50% mięśniówki
IB	Naciek obejmuje ≥ 50% mięśniówki
II	Nowotwór nacieka podścielisko szyjki macicy, ale nie wychodzi poza macicę
III	Lokalne i/lub regionalne naciekanie
IIIA	Rak nacieka surowicówkę macicy i/lub przydatki
IIIB	Przerzuty do pochwy i/lub przymacicz
IIIC	Przerzuty do węzłów miednicy i/lub węzłów okołoaortalnych
IIIC1	Zajęte węzły chłonne miednicy
IIIC2	Zajęte węzły chłonne okołoaortalne z zajętymi lub nie węzłami chłonnymi miednicy
IV	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy i/lub odległe przerzuty
IVA	Naciek pęcherza moczowego i/lub śluzówki odbytnicy
IVB	Przerzuty odległe, obejmujące przerzuty do narządów jamy brzusznej i/lub węzłów chłonnych pachwinowych

Leczenie

Zasady leczenia skojarzonego

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku

operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

U około 80% chorych na raka trzonu macicy stosuje się radioterapię (RTH) (w tym u 16% samodzielnie, a u 64%

w skojarzeniu z leczeniem chirurgicznym). Wyniki badań randomizowanych na temat uzupełniającej CTH są sprzeczne. Decyzje dotyczące zwłaszcza leczenia skojarzonego powinny być podejmowane przez wielodyscyplinarny zespół. Argumentem przemawiającym za wykorzystaniem terapii systemowej jest wysokie ryzyko nawrotu poza miednicą u chorych z cechami niekorzystnego rokowania (cecha G3, typ jasnokomórkowy i surowiczo-brodawkowaty, naciekanie przymaciczy, zajęcie węzłów chłonnych).

Metody leczenia i ich sekwencje

W postępowaniu stosuje się:

- leczenie chirurgiczne (wyłącznie);
- leczenie chirurgiczne z uzupełniającą (adiuwantową) RTH;
- RTH — teleterapię z napromieniowaniem śródjamowym (brachyterapią);
- leczenie chirurgiczne i/lub RTH z chemioterapią adiuwantową CTH lub hormonoterapią (HTH);
- leczenie skojarzone — pierwotne napromienianie z następowym leczeniem chirurgicznym.

Przedoperacyjna RTH (brachyterapia, teleterapia lub skojarzenie) jest obecnie rzadko stosowana ze względu na brak znajomości chirurgicznych i mikroskopowych czynników prognostycznych w chwili rozpoczynania leczenia.

Postępowanie u chorych na raka endometrium jest różne w zależności od rozpoznania histopatologicznego i zaawansowania choroby.

Rak endometrioidalny

Nowotwór pierwotnie ograniczony do macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Decyzja o leczeniu uzupełniającym zależy od stopnia zaawansowania klinicznego nowotworu. Przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

Nowotwór z podejrzeniem przejścia na szyjkę macicy

W przypadkach operacyjnych pierwotne leczenie chirurgiczne obejmuje rozszerzone usunięcie macicy i przydatków, cytologię otrzewnową, usunięcie miednicznych węzłów chłonnych i pobranie przynajmniej próbek węzłów chłonnych okołoaortalnych. Leczenie uzupełniające zależy od stopnia zaawansowania klinicznego. W przypadkach nieoperacyjnych i przy przeciwwskazaniach do leczenia chirurgicznego stosuje się RTH.

Nowotwór z podejrzeniem rozsiewu

W przypadku rozsiewu w obszarze jamy brzusznej (sieć, węzły chłonne, jajniki, otrzewna) stosuje się pierwotne leczenie chirurgiczne (usunięcie macicy i przydatków, sieci większej oraz węzłów chłonnych okołoaortalnych, cytologia otrzewnowa i maksymalne zmniejszenie masy guzów pozostawionych w jamie otrzewnej). W przypadku nacieków w miednicy mniejszej (pochwa, pęcherz moczowy, jelito proste, przymacicza) jest wskazana RTH, ewentualnie chirurgia z brachyterapią lub CTH. W przypadkach przerzutów do wątroby i ognisk poza jamą brzuszną należy rozważyć paliatywne usunięcie macicy z przydatkami, HTH i/lub CTH. Względny wskazaniem do leczenia systemowego jest rozsiew poza zasięgiem terapii miejscowej. Wpływ CTH na przeżycia ogólne jest dyskusyjny i najbardziej racjonalne wydaje się ograniczenie stosowania do grupy chorych z obecnością objawów upośledzających jakość życia. Do najbardziej aktywnych leków cytotoksycznych należą doksorubicyna, pochodne platyny i taksoidy. Częstość odpowiedzi na CTH z zastosowaniem schematów dwulekowych (doksorubicyna z cisplatyną, karboplatyna z paklitaksellem) wobec monoterapii jest większa. Dodanie paklitakselu do schematów dwulekowych zwiększa toksyczność leczenia. W metaanalizie badań z randomizacją wykazano znamienne wydłużenie czasu do progresji u chorych leczonych schematami wielolekowymi, bez znamiennego wpływu na przeżycia ogólne.

Leczenie w poszczególnych stopniach zaawansowania

Stopień I – leczenie chirurgiczne i RTH uzupełniająca lub RTH wyłączna. Leczenie chirurgiczne polega na wycięciu macicy z obustronnym usunięciem przydatków, selektywnej limfadenektomii miednicznej i okołoaortalnej. Wskazania do selektywnej limfadenektomii dotyczą chorych z:

- rozpoznaniem raka jasnokomórkowego, surowiczego, płaskonabłonkowego lub endometrioidalnego G2 i G3;
- naciekaniami mięśnia macicy powyżej 1/2 grubości;
- naciekaniami szyjki macicy;
- guzem o wielkości powyżej 2 cm;
- ogniskami nowotworu poza macicą.

Decyzję o zastosowaniu uzupełniającej RTH należy podjąć po określeniu ryzyka nawrotu na podstawie badania mikroskopowego materiału operacyjnego. Wskazaniem do zastosowania pooperacyjnej teleterapii i brachyterapii jest wysoki stopień złośliwości histologicznej (G3) lub naciekanie mięśniówki powyżej połowy jej grubości (IB FIGO, 2009 r.). Wyłączna RTH jest stosowana u chorych niekwalifikujących się do operacji lub niewyrażających zgody na zabieg chirurgiczny.

Uzupełniająca CTH może zmniejszać częstość rozsiewu do narządów odległych i powinna być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych w stopniu IB z guzami G3.

Stopień II — postępowanie skojarzone (leczenie chirurgiczne i RTH). Leczenie chirurgiczne polega na radykalnej histerektomii z limfadenektomią miedniczną i okołoaortalną. W skład leczenia skojarzonego mogą wchodzić: wycięcie macicy z obustronnym usunięciem przydatków + selektywna limfadenektomia miedniczna i okołoaortalna z badaniem węzłów paraaortalnych w czasie operacji oraz RTH (brachyterapia i teleterapia). W leczeniu raka endometrium w II stopniu zaawansowania obecnie odstępuje się od RTH przedoperacyjnej na rzecz pooperacyjnej. Uzupełniająca CTH zmniejsza częstość rozsiewu do narządów odległych i może być rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z nowotworem w stopniu II i G3.

Stopień III — RTH oraz ewentualnie uzupełniająca HTH (chemiohormonoterapia w ramach kontrolowanych badań klinicznych). Po zakończeniu napromieniania należy rozważyć możliwość radykalnego leczenia operacyjnego. Uzupełniająca CTH może zmniejszać ryzyko rozsiewu i jest rozważana w skojarzeniu z RTH u chorych z guzami G3 i/lub naciekaniami przymacicz oraz przerzutami w węzłach chłonnych miednicy u chorych poddanych radykalnemu leczeniu.

Stopień IV — leczenie systemowe. Terapią z wyboru u chorych z rozsiałym rakiem endometrium o najniższym stopniu złośliwości histologicznej jest HTH. Leczenie systemowe w stadium uogólnienia powinno się prowadzić przede wszystkim w ramach dobrze zaplanowanych badań klinicznych.

Rak surowiczy brodawczakowaty

Protokół operacyjny jest analogiczny do stosowanego w raku jajnika. W celu oceny zaawansowania konieczne są: usunięcie macicy i przydatków oraz węzłów chłonnych miednicznych i okołoaortalnych, wykonanie cytologii otrzewnowej, usunięcie sieci większej, a także wykonanie biopsji otrzewnej (z powierzchnią przepony włącznie). Leczenie uzupełniające stosuje się już od stopnia IA według FIGO; istotną rolę odgrywa CTH.

Nowotwór uogólniony

Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość — najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).

Skuteczność CTH jest ograniczona — zwykle nie poprawia jakości życia i nie wydłuża przeżycia chorych. Chemioterapię można rozważać u chorych w dobrym stanie sprawności z opornością na HTH. Do aktywnych

leków należą: cisplatyna, karboplatyna, doksorubicyna i paklitaksel (odpowiedzi w granicach 20–35%). Schematy wielolekowe dają wyższy odsetek odpowiedzi, ale nie wydłużają czasu trwania odpowiedzi.

Leczenie nawrotów

W przypadku wznowy w obrębie miednicy po pierwotnym leczeniu chirurgicznym należy rozważyć chirurgiczną terapię ratującą i/lub RTH. Nawroty w obrębie miednicy po pierwotnej RTH występują rzadko, a postępowanie jest przedmiotem kontrowersji (leczenie chirurgiczne pozwala na uzyskanie długotrwałej kontroli u ok. 20% chorych).

Badania kontrolne po zakończeniu leczenia

Jedynie chore z grupy wysokiego ryzyka (stopień zaawansowania > IB, G3 oraz rak płaskonabłonkowy, jasnokomórkowy, surowiczy i brodawczakowaty lub mięsak, stan po RTH) wymagają ścisłej kontroli po radykalnej terapii chirurgicznej. W razie podejrzenia nawrotu, przed podjęciem decyzji o leczeniu należy wykonać pełen zestaw badań pozwalających na określenie wskazań do terapii ratującej.

Kontrole w wymienionej grupie powinny być przeprowadzane co 4 miesiące przez 2 lata po leczeniu, a potem do 5 lat co 6 miesięcy (badania zestawione, morfologia i biochemia krwi oraz, raz w roku, RTG klatki piersiowej oraz KT jamy brzusznej i miednicy).

Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia C80

Definicja

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne).

Epidemiologia

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Etiologia i patogeneza

U chorych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym najważniejsze jest ustalenie możliwie dokładnego rozpoznania histologicznego, co niejednokrotnie wymaga pobrania dodatkowego materiału (np. w powtórnej biopsji aspiracyjnej lub biopsji wycinającej). Podstawową kwestią jest odróżnienie nowotworów pochodzenia nabłonkowego od nie nabłonkowych, a w przypadku nowotworów nabłonkowych ważne jest określenie ich typu histologicznego.

Zasadnicze znaczenie ma badanie w mikroskopie świetlnym. Obraz histologiczny ocenianego materiału jest niekiedy charakterystyczny, co istotnie ogranicza zakres różnicowania lub pozwala określić pierwotne umiejscowienie nowotworu. W przypadku znacznej części nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stwierdza się wysoki stopień złośliwości histologicznej i niski stopień zróżnicowania (G3) lub brak zróżnicowania (G4), co uzasadnia zastosowanie dodatkowych metod specjalnych:

- badania histochemiczne — różnicowanie przez wykrycie charakterystycznych produktów komórek (np. śluzu, tłuszczów, kolagenu) lub wykrywanie charakterystycznych cech naciekania nowotworowego przez typowe wzory barwienia (np. rak, chłoniak lub mięsak);
- badania immunocytochemiczne lub immunohistochemiczne — podstawowe metody stosowane w diagnostyce nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym przy wykorzystaniu przeciwciał (większość cechuje się niecałkowitą czułością i swoistością);
- możliwość identyfikacji pierwotnego umiejscowienia nowotworu wynosi poniżej 50%);

- badania metodami biologii molekularnej — stosowane rzadko z powodu ograniczonej dostępności i niepotwierdzonej prospektywnie wartości (wyniki badań retrospektywnych wskazują na wysoką wiarygodność oceny i możliwość identyfikacji nowotworu pierwotnego u ponad 75% chorych, a w jedynym opublikowanym badaniu prospektywnym wykazano nie tylko dużą przydatność metod molekularnych w diagnostyce, ale również poprawę wyników leczenia wynikającą z lepszego doboru sposobu postępowania).

Praktyką przyjętą w postępowaniu patomorfologicznym w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest wieloetapowość diagnostyki. Pierwszy etap stanowi potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego i zakwalifikowanie do jednej z podstawowych grup (rak, chłoniak, mięsak, czerniak) oraz określenie typu lub podtypu histologicznego (np. rak płaskonabłonkowy, gruczolowy lub lity, rak neuroendokryny, rak zarodkowy), co jest zwykle możliwe przy użyciu mikroskopu świetlnego lub metod histochemicznych. Jeśli nie jest to możliwe, w drugim etapie stosuje się podstawowy panel przeciwciał (tzw. przeciwciał pierwszego rzutu): cytokeratyny o szerokim spektrum (Pan CK) dla raków, LCA dla chłoniaków, melan oraz HMB45 i MITF dla czerniaków, wimentyna dla mięsaków. W trzecim etapie precyzuje się tak zwany profil immunopatologiczny nowotworu (przede wszystkim — raki), w którym są używane najbardziej czułe swoiste przeciwciała dla poszukiwanych lokalizacji i typów nowotworów. Istnieją algorytmy postępowania precyzujące kolejność stosowania przeciwciał, znaczenie poszczególnych wyników (dodatnich lub ujemnych) i wynikające z tego kolejne etapy barwień immunohistochemicznych (IHC).

W kolejnym etapie w celu doprecyzowania pierwotnej lokalizacji nowotworu proponuje się stosowanie przeciwciał. Wieloetapowe podejście ogranicza koszty jednoczesnego stosowania dużej liczby przeciwciał, ale jednocześnie wydłuża proces diagnostyczny (wykonanie każdego panelu zajmuje przynajmniej 1 dzień, a w praktyce 2–3 dni).

Obraz kliniczny

Nowotwory niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu nowotwory mnogie występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane około 60-70. roku życia. Nowotwory te pod względem obrazu chorobowego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Objawy zależą przede wszystkim od stadium zaawansowania i umiejscowienia nowotworu. W około połowie przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty odległe do węzłów chłonnych, płuc, kości, wątroby i mózgu.

W większości przypadków w chwili rozpoznania występują przerzuty odległe, a więc nowotwory te są diagnozowane w stadium uogólnienia. Wyjątkiem od tej sytuacji jest rozpoznanie nowotworów mnogich, które mogą występować w każdym stadium zaawansowania, zarówno w zaawansowaniu miejscowym, regionalnym, jak i uogólnionym.

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym zakres badań wstępnych powinien obejmować:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie morfologii krwi z oceną wzoru odsetkowego;
- badanie stężenia elektrolitów oraz wskaźników czynności wątroby i nerek w surowicy;
- badanie aktywności LDH;
- badanie moczu;
- badanie stolca na obecność krwi utajonej;
- badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy;
- badanie endoskopowe w przypadku obecności swoistych narządowo objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Ocena pełnego zakresu powszechnie stosowanych surowiczych markerów nowotworowych nie powinna być stosowana u chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z powodu ograniczonej swoistości. W praktyce klinicznej użyteczne jest oznaczenie stężenia:

- podjednostki β ludzkiego hormonu gonadotropinowego (β -HCG) i α -fetoproteiny (AFP);
- u mężczyzn z nieodróżnionymi nowotworami w węzłach chłonnych śródpiersia lub śródbrzusza;
- PSA u mężczyzn z przerzutami gruczolakoraka w kościach;
- AFP u chorych z przerzutami w wątrobie;

- CA-125 u kobiet z gruczolakorakiem jamy otrzewnej;
- CA-15.3 u kobiet z gruczolakorakiem w pachowych węzłach chłonnych.

Zakres szczegółowych badań należy uzależnić od wyniku rutynowych oraz, ewentualnie, dodatkowych badań patomorfologicznych, a także od umiejscowienia przerzutów i klinicznego obrazu choroby. W ramach diagnostyki nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym bezwzględnie konieczna jest ścisła współpraca patologa i klinicysty. Schematyczne przeprowadzanie wszystkich możliwych do wykonania badań nie jest właściwym postępowaniem ze względu na stosunkowo małą wydolność wielu metod diagnostycznych w odniesieniu do nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, a także z powodu braku możliwości zastosowania skutecznego leczenia wielu z nich. Istotne jest, że naturalny przebieg wielu nowotworów uogólnionych w sytuacji znanego lub nieznanego umiejscowienia ogniska pierwotnego w chwili rozpoznania choroby może zasadniczo się różnić i nie zawsze brak identyfikacji zmiany pierwotnej przesądza o gorszym rokowaniu.

Czułość mammografii (MMG) w przypadku wystąpienia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych u kobiet jest niewielka; bardziej wartościowym badaniem w celu wykrycia zmiany pierwotnej jest wówczas badanie rezonansu magnetycznego (MR) piersi. Wykonywanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, positron emission tomography) w połączeniu z badaniem KT (PET-KT) jest szczególnie uzasadnione u chorych z przerzutami w szyjnych węzłach chłonnych i w celu poszukiwania pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej oraz u chorych z pojedynczymi przerzutami. Wartość badania PET-KT w diagnostyce zmian poniżej przepony jest ograniczona ze względu na dość wysoki odsetek wyników nieprawdziwie dodatnich oraz niewielkie gromadzenie znacznika w przypadku niektórych nowotworów o niskim wskaźniku wzrostu (np. rak gruczołu krokowego lub część nowotworów neuroendokrynnych).

Nie wykazano istotnych korzyści związanych z wykonaniem badania PET-KT u chorych, których wcześniej poddano intensywnej diagnostyce z wykorzystaniem innych metod. Najbardziej wartościowe jest wykonywanie badania PET-KT w celu lokalizacji zmian o wielkości odpowiedniej dla przeprowadzenia biopsji w celu uzyskania właściwej objętości materiału do badania patomorfologicznego.

Leczenie i cele leczenia

Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych. Lepsze rokowanie dotyczy chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pojedynczym przerzutem lub ograniczonym zasięgiem choroby, wolnym wzrostem nowotworu, prawidłową lub miernie podwyższoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase) oraz rozpoznaniem niektórych typów histologicznych.

Leczenie chirurgiczne można rozważać w przypadku braku ustalenia umiejscowienia pierwotnego nowotworu i niewielkiego zasięgu przerzutów — jest szczególnie uzasadnione w przypadku izolowanych zmian w skórze i tkance podskórnej oraz obwodowych węzłach chłonnych, a także u chorych z pojedynczym przerzutem w wątrobie lub płucach. Wskazania i zakres resekcji zależą od typu histologicznego i wrażliwości nowotworu na chemioterapię (CTH) lub radioterapię (RTH) oraz ogólnego stanu sprawności. U większości chorych — ze względu na uogólniony charakter nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym — leczenie chirurgiczne może mieć cel jedynie paliatywny.

Stosowanie chemioterapii w przypadku rozpoznania nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). Warunkiem podejmowania terapii jest również możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi. Raki gruczolowe o niskim zróżnicowaniu są bardziej wrażliwe na CTH (wskaźnik odpowiedzi ok. 50–60%) niż raki o zróżnicowaniu wysokim i średnim. Wyniki metaanalizy badań wskazują, że skuteczniejsze są schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel).

Chore z rozpoznaniem gruczolakoraka jamy otrzewnej bez patomorfologicznego potwierdzenia zajęcia jajnika powinny otrzymywać CTH złożoną z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i paklitakselu według schematów analogicznych do stosowanych w raku jajnika. U około 30% chorych możliwe jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 16 miesięcy. U chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zaleca się schematy z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu. W przypadku przerzutów w szyjnych węzłach chłonnych postępowanie powinno być identyczne do stosowanego w miejscowo zaawansowanym raku narządów głowy i szyi (kojarzenie CTH z leczeniem chirurgicznym i/lub napromienianiem obu stron szyi oraz wszystkich pięt gardła i krtani).

Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynych powinna uwzględniać stopień zróżnicowania histologicznego. Raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i stosować schematy CTH złożone z cisplatyny i etopozydu, które pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych). W przypadku raków neuroendokrynych o wyższym stopniu zróżnicowania należy rozważyć podawanie analogów somatostatyny (konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych). Stosowanie CTH w hormonalnie czynnych nowotworach układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji i w zasadzie jest zalecane w przypadku braku możliwości opanowania objawów nowotworu za pomocą innych metod (np. analogi somatostatyny u chorych z ekspresją receptorów).

W przypadku nowotworów hormonozależnych najbardziej skuteczne jest stosowanie odpowiednich leków hormonalnych (wg wytycznych postępowania w raku piersi i raku gruczołu krokowego). Nowotwory zarodkowe o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (tzw. zespół zarodkowego nowotworu o umiejscowieniu pozagonadalnym — chorzy w młodym wieku z niezróżnicowanym nowotworem umiejscowionym zwykle w okolicy zaotrzewnowej lub śródpiersiu i w części przypadków z nieprawidłowymi wartościami markerów surowiczych) cechują się wysoką chemiowrażliwością. Po zastosowaniu CTH z wykorzystaniem cisplatyny obiektywne odpowiedzi występują u 50–60% chorych, ale odległe wyniki leczenia są gorsze niż u chorych na zarodkowe nowotwory jajnika lub jądra (mediana czasu przeżycia całkowitego — ok. 13 miesięcy). Charakterystyczną cechą jest bardzo częsty brak korelacji między obniżeniem stężeń markerów i rokowaniem.

W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie.

2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

W tabeli poniżej zaprezentowano dane uzyskane z NFZ:

.Tabela 3 Liczba pacjentów wg poszczególnych rozpoznań (wg ICD-10).

Rozpoznanie główne ICD10	Rok 2012	Rok 2013
C54 - nowotwór złośliwy trzonu macicy	21 675	21 824
C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia	12 185	12 419

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Pazopanib:

- Kod ATC: L01XE11
- Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, pozostałe leki przeciwnowotworowe,
- inhibitory kinaz białkowych
- Postać farmaceutyczna: Tabletki powlekane.
- Mechanizm działania:
 - Pazopanib jest podawanym doustnie silnym, o wielokierunkowym działaniu, inhibitorem kinazy tyrozynowej receptorów naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR)-1, -2, i -3, płytkowopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR)- α i β oraz receptora czynnika komórek macierzystych (c-KIT), z wartościami IC₅₀ wynoszącymi odpowiednio 10, 30, 47, 71, 84 i 74 nM. W doświadczeniach nieklinicznych pazopanib hamował sposób zależny od

dawki indukowanej przez ligandy autofosforylacji receptorów VEGFR-2, c-Kit i PDGFR- β w komórkach. W warunkach in vivo pazopanib hamował indukowaną VEGF fosforylację VEGFR-2 w płucach myszy, angiogenezę w badaniach na różnych modelach zwierzęcych i wzrost licznych ksenoprzeszczepów nowotworów człowieka u myszy.

- Dawkowanie:

- Leczenie produktem Votrient (pazopanib) może być rozpoczynane wyłącznie przez lekarza z doświadczeniem w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.
- Dorośli
- Zalecana dawka pazopanibu w leczeniu RCC lub STS wynosi 800 mg raz na dobę.
- Modyfikacja dawki
- W zależności od indywidualnej tolerancji leczenia, w celu opanowania działań niepożądanych, dawkę należy dostosowywać, zmieniając ją stopniowo, za każdym razem o 200 mg. Dawka pazopanibu nie powinna być większa niż 800 mg.
- Dzieci i młodzież
- Pazopanibu nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 2 lat ze względów bezpieczeństwa
- związanych z wzrostem i dojrzewaniem narządów (patrz punkty 4.4 i 5.3). Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność pazopanibu u dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat nie zostało ustalone (patrz punkt 5.1). Brak dostępnych danych.
- Pacjenci w podeszłym wieku
- Dane dotyczące stosowania pazopanibu u osób w wieku 65 lat i starszych są ograniczone. Ogólnie w badaniach klinicznych pazopanibu w leczeniu raka nerkowo-komórkowego nie stwierdzono klinicznie istotnych różnic w zakresie bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów w wieku co najmniej 65 lat w porównaniu z młodszymi pacjentami. Doświadczenie kliniczne nie wykazało różnic w zakresie odpowiedzi na leczenie u pacjentów w podeszłym wieku w porównaniu z młodszymi pacjentami. Nie można jednak wykluczyć większej wrażliwości u niektórych osób w podeszłym wieku.
- Zaburzenia czynności nerek
- Z uwagi na małe wydalanie pazopanibu i jego metabolitów przez nerki, jest mało prawdopodobne, aby zaburzenia czynności nerek miały klinicznie istotny wpływ na farmakokinetykę pazopanibu. Dlatego u pacjentów z klirensiem kreatyniny powyżej 30 ml/min nie jest wymagane dostosowanie dawki. U pacjentów z klirensiem kreatyniny poniżej 30 ml/min należy zachować ostrożność, ponieważ brak doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania pazopanibu w tej grupie pacjentów.
- Zaburzenia czynności wątroby
- Zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby oparte są na badaniach farmakokinetycznych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia (patrz punkt 5.2). Przed i w trakcie leczenia pazopanibem należy u wszystkich pacjentów przeprowadzić badania czynności wątroby aby sprawdzić, czy nie występują u nich zaburzenia czynności wątroby (patrz punkt 4.4). U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożność konieczną jest ścisłe monitorowanie tolerancji leczenia. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośrednio (> 35%) do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AlAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg raz na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT) zaleca się zmniejszenie dawki do 200 mg raz na dobę.
- Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AlAT). W celu uzyskania informacji dotyczących kontrolowania czynności

- o wątroby oraz dostosowania dawki u pacjentów, u których produkt wykazał działanie hepatotoksyczne,
- o Sposób podawania
- o Pazopanib należy przyjmować bez jedzenia, co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub dwie godziny po posiłku. Tabletki produktu Votrient należy połknąć całości, popijając wodą; nie należy ich łamać ani kruszyć
- Przeciwwskazania:
 - o Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
 - o Wpływ na wątrobę
 - o Zgłaszano przypadki niewydolności wątroby (w tym przypadki śmiertelne) podczas stosowania pazopanibu. Podczas stosowania pazopanibu u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby należy zachować ostrożności konieczne jest ściśle monitorowanie. U pacjentów z łagodnymi nieprawidłowościami wyników prób wątrobowych (określanymi albo jako prawidłowe stężenie bilirubiny oraz dowolny stopień podwyższenia aktywności aminotransferazy alaninowej (AIAT) lub zwiększenie stężenia bilirubiny do 1,5 x górnej granicy normy (GGN), niezależnie od aktywności AIAT) zalecana dawka pazopanibu to 800 mg na dobę. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (określanymi jako zwiększenie stężenia bilirubiny > 1,5 x do 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT) zalecane jest stosowanie zmniejszonej dawki 200 mg pazopanibu (patrz punkty 4.2 i 5.2). Stosowanie pazopanibu nie jest zalecane u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej > 3 x GGN, niezależnie od aktywności AIAT) (patrz punkt 4.2 i 5.3). U tych pacjentów ekspozycja na dawkę 200 mg jest wyraźnie zmniejszona, chociaż wykazująca dużą zmienność, z wartościami uznawanymi za niewystarczające do uzyskania odpowiedniego efektu klinicznego.
 - o Nadciśnienie tętnicze
 - o W badaniach klinicznych z zastosowaniem pazopanibu, wystąpiły przypadki nadciśnienia tętniczego, w tym po raz pierwszy rozpoznane epizody objawowego zwiększenia ciśnienia krwi (przełomu nadciśnieniowego). Przed rozpoczęciem stosowania pazopanibu należy uzyskać właściwą kontrolę ciśnienia tętniczego. Należy kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia nadciśnienia tętniczego wkrótce po rozpoczęciu leczenia (nie później niż po tygodniu od rozpoczęcia stosowania pazopanibu), a następnie z dużą częstotliwością w celu zapewnienia kontroli ciśnienia. Zwiększenie ciśnienia tętniczego krwi (ciśnienie skurczowe ≥ 150 lub ciśnienie rozkurczowe ≥ 100 mm Hg) wystąpiło na początku leczenia (około 40% przypadków wystąpiło do dnia 9. a około 90% przypadków wystąpiło w trakcie pierwszych 18. tygodni). Ciśnienie tętnicze należy kontrolować i leczyć szybko jednocześnie stosując leczenie obniżające ciśnienie krwi i modyfikując dawki pazopanibu (przerwanie lub wznowienie leczenia z zastosowaniem zmniejszonej dawki oparte na ocenie klinicznej) (patrz punkty 4.2 i 4.8). Należy zaprzestać stosowania pazopanibu w razie stwierdzenia przełomu nadciśnieniowego lub ciężkiego nadciśnienia tętniczego utrzymującego się pomimo leczenia hipotensyjnego i zmniejszenia dawki pazopanibu.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Pazopanib wskazany jest w:

- Rak nerkowo komórkowy (ang. Renal Cell Carcinoma, RCC)
- Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowo komórkowym (RCC) oraz w leczeniu pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowo komórkowego (RCC).
- Mięsaki tkanek miękkich (ang. Soft tissue sarcoma, STS)
- Produkt Votrient jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z określonymi podtypami zaawansowanego mięsaka tkanek miękkich (STS), którzy wcześniej otrzymali chemioterapię w leczeniu choroby rozlanej lub u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 12 miesięcy od

leczenia neoadjuwantowego i (lub) adjuwantowego. Skuteczności bezpieczeństwo pazopanibu oceniano w poszczególnych podtypach histologicznych STS.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioszek

Wniosek dotyczy zastosowania pazopanibu w rozpoznaniu któremu odpowiada kod ICD-10:

C54 – nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone

C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Powyższe rozpoznania nie zawierają się we wskazaniach zarejestrowanych dla pazopanibu.

W związku z powyższym stosowanie pazopanibu w nowotworach złośliwych trzonu macicy a także w nowotworach złośliwych bez określenia jego umiejscowienia jest zastosowaniem poza wskazaniami (off-label).

2.3.2. Opis świadczeń alternatywnych

Ekspert	Stanowisko
Prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	Nie dotyczy – finansowanie pazopanibu w omawianym wskazaniu nie jest uzasadnione.

Na podstawie dostępnych źródeł można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu C54 są 5-FU (pięcio-fluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, taksany-paklitaxel, a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego każdej z linii leczenia. Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE (Oktreotyd) znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80.

Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. we wskazaniu C54 mogą być stosowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

Leki stosowane we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C80: carboplatinum, ciclosporinum, cisplatinum, cyklophosphamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, gemcytabinum, ifosfamidum, interferon alfa, methotrexatum, octreotidum, paclitaxelum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

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

Tabela 4 Technologie podlegające ocenie AOTM

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
pazopanib	
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 60/2011 z dnia 27 czerwca 2011 r. w sprawie niezasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” w ramach programu zdrowotnego Narodowego Funduszu Zdrowia jako świadczenia gwarantowanego</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>W opinii Rady Konsultacyjnej nie istnieją obecnie przekonujące dowody naukowe, że leczenie pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii jest co najmniej równie</p>	<p>Rekomendacja nr 49/2011 w sprawie zakwalifikowania świadczenia o pieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego realizowanego w ramach programu zdrowotnego</p> <p>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 załączonego do pisma z dnia 23 listopada 2010r. (znak pisma: MZ-PL-460-8365-353/GB/10).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej¹, iż niezasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka nerki przy wykorzystaniu substancji czynnej pazopanib” jako świadczenia gwarantowanego w ramach terapeutycznego progra</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>skuteczne, jak obecnie finansowane ze środków publicznych leczenie sunitynibem. W leczeniu II linii nie wykazano dotąd, że pazopanib wydłuża przeżycie pacjentów leczonych wcześniej cytokinami, a udowodnione wydłużenie przeżycia bez progresji nie wiązało się z poprawą jakości życia chorych.</p> <p>Wnioski z oceny opiniowanej technologii medycznej mogą ulec zmianie w wyniku publikacji rezultatów obecnie trwających badań, przede wszystkim badania umożliwiającego bezpośrednie porównanie skuteczności pazopanibu i sunitynibu.</p>	<p>mu zdrowotnego.</p> <p>Nie udowodniono skuteczności leczenia pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym pazopanibem w I linii w porównaniu do sunitynibu. Nie wykazano również, że pazopanib wpływa na wydłużenie życia pacjentów, u których stosowano wcześniej cytokiny. Jakość życia pacjentów nie poprawiła się pomimo wydłużenia przeżycia bez progresji. Obecnie trwają badania porównujące bezpośrednio skuteczność pazopanibu oraz sunitynibu, dlatego wnioski z oceny przedmiotowego świadczenia mogą ulec zmianie.</p>
<p>Stanowisko RP nr 105/2012 z dn. 30.10.2012</p> <p>w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Votrient (pazopanib), EAN 909990764877, we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym; leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)” w ramach I linii leczenia oraz II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami, w ramach nowej grupy limitowej, wydawanego bezpłatnie. Rada nie akceptuje przedstawionego instrumentu podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rada stwierdza, że w I linii leczenia raka nerkowo komórkowego pazopanib ma podobną skuteczność jak sunitynib, przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib. Pazopanib ma mniej działań niepożądanych i jest tańszy niż sorafenib, więc może być zaakceptowany także w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p>	<p>Rekomendacja nr 96/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach programu lekowego: „Leczenie raka nerki pazopanibem”</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach nowego programu lekowego „Leczenie raka nerki pazopanibem”.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Votrient (pazopanib), tabletki powlekane, 200 mg, 90 tabl., kod EAN 5909990764884 w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego „Leczenie raka nerki” w I i II linii leczenia zaawansowanego raka nerki po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>W ocenie Prezesa Agencji, oceniana technologia medyczna powinna zostać objęta refundacją w ramach istniejącego programu lekowego: „Leczenie raka nerki” w I i II linii (po nieskutecznym leczeniu cytokinami) leczenia.</p> <p>Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Przejrzystości, iż w I linii leczenia raka nerkowokomórkowego pazopanib ma podobną skuteczność (na podstawie przeprowadzonego porównania pośredniego nie stwierdzono znamienych statystycznie różnic pomiędzy tymi lekami), przy lepszej tolerancji i mniejszej liczbie poważnych działań niepożądanych niż obecnie stosowany w tym wskazaniu sunitynib.</p> <p>W odniesieniu do stosowania pazopanibu w II linii leczenia obserwowano mniejszą liczbę działań niepożądanych w porównaniu z terapią sorafenibem. Porównanie pośrednie skuteczności klinicznej obu terapii nie wykazało znamienych różnic w przeżyciu bez progresji choroby, w obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz w przeżyciu całkowitym. Ponadto koszt terapii pazopanibem jest niższy niż koszt terapii sorafenibem, co wskazuje na zasadność jego finansowania w II linii leczenia, po nieskutecznym leczeniu cytokinami.</p> <p>Lek powinien być objęty nową grupą limitową i wydawany bezpłatnie w ramach programu lekowego.</p> <p>Jednocześnie Prezes Agencji podziela uwagę Rady iż zaproponowany mechanizm podziału ryzyka jest mało efektywny i należy skonstruować ofertę w sposób skutkujący realnym obniżeniem kosztu terapii pazopanibem dla świadczeniodawcy realizującego program lekowy.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 186/2013 z dnia 9 września 2013 r. w sprawie oceny leku Votrient (pazopanib) (EAN 5909990764877) we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Wnioskodawca zaproponował akceptowalny instrument dzielenia ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Votrient (pazopanib) jest stosowany do leczenia mięsaków tkanek miękkich u dorosłych pacjentów z określonymi jego podtypami, którzy wcześniej otrzymali chemioterapię. Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej u chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub</p>	<p>Rekomendacja nr 117/2013 z dnia 9 września 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl.; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) 200 mg, 30 tabl. EAN 5909990764877; Votrient (pazopanib) 200 mg, 90 tabl. EAN 5909990764884; Votrient (pazopanib) 400 mg, 30 tabl. EAN 5909990764891; Votrient (pazopanib) 400 mg, 60 tabl. EAN 5909990764907 we wskazaniu wynikającym ze złożonych wniosków refundacyjnych i uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie mięsaków tkanek miękkich.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Liczba i wartość aktualnie dostępnych dowodów naukowych dotyczących pazopanibu jest ograniczona, ale z uwagi na niewielką liczebność i heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, uzyskanie większej liczby dowodów naukowych wysokiej jakości jest utrudnione i mało prawdopodobne. Z tego powodu ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opinii ekspertów klinicznych. Opinie ekspertów oraz dostępne dowody naukowe wskazujące na opóźnienie progresji choroby, pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a terapia jest efektywniejsza kosztowo w porównaniu z obecnie finansowaną trabektydyną, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.</p>	<p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Votrient (pazopanib) w ramach istniejącego programu lekowego we wskazaniu leczenie mięsaków tkanek miękkich, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Obecnie brak jest standardowej opcji terapeutycznej dla chorych na zaawansowane mięsaki tkanek miękkich po progresji leczonych antracyklinami i/lub ifosfamidem (z wyjątkiem trabektedyny w leiomyosarcoma). Z uwagi na heterogeniczność populacji docelowej, jak również zindywidualizowane postępowanie, liczba dowodów naukowych wysokiej jakości jest ograniczona, a wnioskowanie na ich podstawie o skuteczności pazopanibu w porównaniu z komparatorami jest utrudnione. Stąd też ocena musi opierać się na aktualnie dostępnych danych i opiniach ekspertów klinicznych. Wskazują one na opóźnienie progresji choroby w wyniku stosowania Votrientu. Pozwalają stwierdzić, że pazopanib może być użyteczny w leczeniu ściśle wyselekcjonowanych chorych, z wybranymi podtypami zaawansowanych mięsaków tkanek miękkich. Pomimo wysokich kosztów uzyskania efektu zdrowotnego, należy zwrócić uwagę, że docelowa liczba chorych jest niewielka, a wyniki analizy minimalizacji kosztów dla porównania pazopanibu z obecnie finansowaną trabektydyną wykazały że pazopanib jest opcją tańszą, co przemawia za zasadnością włączenia Votrientu do istniejącego programu lekowego.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 112/2014 z dnia 31 marca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie: pazopanibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie pazopanibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwór złośliwy trzonu macicy, nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego stosowania pazopanibu u chorych na raka gruczołowego trzonu macicy. Jedyne odnalezione badanie kliniczne odnoszące się do omawianego zagadnienia (Campos 2014) dotyczyło nawrotowego lub opornego na leczenie mięsaka trzonu macicy i wykazało niezadowalającą skuteczność stosowania pazopanibu w tym wskazaniu. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient (pazopanib) nie wymienia nowotworów trzonu macicy wśród wskazań rejestracyjnych.</p>	<p>Rekomendacja nr 101/2014 z dnia 31 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Nie odnaleziono dowodów naukowych wskazujących na skuteczność działania pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone).</p> <p>Odnalezione badanie kliniczne odnoszące się do omawianego zagadnienia (Campos 2014) dotyczyło nawrotowego lub opornego na leczenie mięsaka trzonu macicy i wykazało ograniczoną skuteczność stosowania pazopanibu w tym wskazaniu. Charakterystyka produktu leczniczego Votrient (pazopanib) nie wymienia nowotworów trzonu macicy wśród wskazań zarejestrowanych.</p>
Wskazanie C 54	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwory złośliwe trzonu macicy, nieokreślone) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Podawanie letrozolu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Istnieją skutecznie działające</p>	<p>Rekomendacja nr 2/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.9, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie letrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne dalsze finansowanie letrozolu w wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C54.9 (nowotwór trzonu macicy,</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
komparatory dla wymienionej technologii, ale może być ona lekiem trzeciego rzutu.	nieokreślone). Wyniki przeglądu Altman 2012 sugerują skuteczność letrozolu w leczeniu podścieliskowego mięsaka endometrium, przy niskiej częstotliwości występowania działań niepożądanych. Wytyczne i rekomendacje zagranicznych organizacji klinicznych (Alberta Health Services, European Society for Medical Oncology, National Comprehensive Cancer Network) potwierdzają skuteczność leku, wymieniając letrozol jako jedną z opcji w leczeniu zawężonej grupy złośliwych nowotworów macicy.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8 (nowotwór złośliwy – zmiana przekraczająca granice trzonu macicy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Podawanie docetakselu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Lek może być stosowany przy przeciwwskazaniach do paklitakselu (opinia NCCN).</p>	<p>Rekomendacja nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8 jest zasadne. Odnaleziono dowody wskazują na porównywalną skuteczność stosowania docetakselu w stosunku do technologii alternatywnych. Lek może być stosowany w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania paklitakselu. Zastosowanie docetakselu we wnioskowanym wskazaniu w ciągu ostatnich lat jedynie u kilku chorych wskazuje, że terapia jest stosowana z rozważą.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 37/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C32.9, C64, C65, C69, C69.9, C54.8, C91.1. realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C32.9, C69, C69.9, C91.1 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Rady Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu C64, C65, C54.8 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego gemcytabinę, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Brak jest przekonujących dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny w następujących przypadkach: C32.9 – rak krtani, C69, C69.9 – nowotwór złośliwy oka oraz w C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa. Nie odnaleziono obecnie rekomendacji refundacyjnych w innych krajach.</p> <p>Odnaleziono natomiast przekonujące dowody naukowe potwierdzające się w praktyce klinicznej, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na: C64 – raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakatym w stadium zaawansowanym, C65 – raka nerkowokomórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym, oraz C54.8 – gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu</p>	<p>Rekomendacja nr 31/2014 z dnia 28 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9, C54.8, C64, C65, C69.9, C69, C91.1, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C32.9 - Krtań, nie określona, C91.1 - Przewlekła białaczka limfocytowa oraz C69.9 - Oko, nie określone.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki nerkowej oraz we wskazaniu C69 - Nowotwór złośliwy oka, pod warunkiem ograniczenia refundacji tego preparatu do stosowania w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnaleziono dowody naukowe, znajdujące odzwierciedlenie w praktyce klinicznej, wskazują, że gemcytabina jest skuteczna w leczeniu wąskiej grupy chorych na raka nerkowo-komórkowego i raka miedniczki nerkowej z różnicowaniem mięsakatym w stadium zaawansowanym, raka nerkowokomórkowego wywodzącego się z kanalików zbiorczych w stadium zaawansowanym oraz gładkokomórkowego mięsaka trzonu macicy w leczeniu pooperacyjnym i stadium zaawansowanym. Większość ekspertów klinicznych wypowiedziała się pozytywnie na temat finansowania ze środków publicznych gemcytabiny we wskazaniach: C54.8 - Zmiana przekraczająca granice trzonu macicy, C64 - Nowotwór złośliwy nerki za wyjątkiem miedniczki nerkowej, C65 - Nowotwór złośliwy miedniczki</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>pooperacyjnym i stadium zaawansowanym. W tych przypadkach świadczenie powinno być finansowane.</p>	<p>nerkowej.</p> <p>Dodatkowo, w ślad za Rekomendacją nr 181/2013 z dnia 17 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych uzasadnione jest pozostawienie świadczenia obejmującego podanie gemcytabiny w skojarzeniu z treosulfanem w uzasadnionych przypadkach czerniaka błony naczyniowej oka kwalifikowanych do kodu C69 - Nowotwór złośliwy oka.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną gemcytabina, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p>W odniesieniu do pozostałych rozpoznai (C32.9 – rak krtani, C69.9 – Oko, nie określone oraz w C91.1 – przewlekła białaczka limfocytowa) brak jest dowodów naukowych uzasadniających i potwierdzających skuteczność gemcytabiny. Nie odnaleziono także rekomendacji refundacyjnych dla ocenianych technologii lekowych, a eksperci kliniczni zakwestionowali zasadność jej finansowania w tych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 271/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0; C54; C71.6 realizowanego w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak jak dotychczas randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu w wskazanych we wniosku rozpoznaniach Rada nie znalazła argumentów przemawiających za utrzymaniem finansowania tej technologii lekowej w wymienionych wskazaniach z pieniędzy publicznych.</p>	<p>Rekomendacja nr 189/2013 z dnia 30 grudnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie bewacyzumabu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C40.0, C54, C71.6 jest niezasadne. Nie odnaleziono dowodów oceniających skuteczność bewacyzumabu w leczeniu nowotworów złośliwych kości o charakterze pierwotnym. Nie odnaleziono również badań oceniających skuteczność bewacyzumabu w nowotworach złośliwych mózdzku. W niewielkim badaniu II fazy wykazano pewną skuteczność bewacyzumabu u pacjentek z nawrotowym i przetrwałym rakiem trzonu macicy, jednak jest to badanie niekomparatywne, słabej jakości. Brak randomizowanych badań III fazy z użyciem bewacyzumabu w raku trzonu macicy. Wobec braku dowodów naukowych potwierdzających skuteczność terapii z zastosowaniem bewacyzumabu we wnioskowanych rozpoznaniach nie znaleziono argumentów przemawiających za kontynuacją finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>
Wskazanie C 80	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21 października 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Leczenie nowotworów neuroendokrynych przy pomocy znakowanych radioizotopem analogów somatostatyn można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia i niemożności leczenia operacyjnego.</p>	<p>Rekomendacja nr 146/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE +90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25,4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25,4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+90Y pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby, co przejawia się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji choroby i stabilizacją choroby. Za dalszym finansowaniem wnioskowanego schematu przemawia również dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że leczenie powyższe powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p>	<p>kodeks ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+90Y pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby.</p> <p>Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p> <p>Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 21 października 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Leczenie nowotworów neuroendokrynych przy pomocy znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia i niemożności leczenia operacyjnego. Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby, co przejawia się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji choroby i stabilizacją choroby. Za dalszym finansowaniem wnioskowanego schematu przemawia również dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że leczenie powyższe powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p>	<p>Rekomendacja nr 147/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013 zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80.</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+90Y pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby.</p> <p>Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p> <p>Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 225/2013 z dnia 21 października 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie</p>	<p>Rekomendacja nr 149/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości,</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Leczenie nowotworów neuroendokrynych przy pomocy znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny można rozważać w sytuacjach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub pierwotnego uogólnienia i niemożności leczenia operacyjnego. Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby, co przejawia się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji choroby i stabilizacją choroby. Za dalszym finansowaniem wnioskowanego schematu przemawia również dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Należy podkreślić, że leczenie powyższe powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p>	<p>uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1.</p> <p>Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.</p> <p>Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby.</p> <p>Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.</p> <p>Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C80 (nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rozpoznanie to obejmuje różne, rozsiarne nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. Dlatego finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.</p>	<p>Rekomendacja nr 43/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD – 10: C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C.80.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C.80.</p> <p>Rozpatrywane rozpoznanie obejmuje różne, rozsiarne nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. W związku z tym finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Everolimus to substancja czynna o celowanej aktywności - powinna być stosowana wyłącznie w przypadku nowotworów o ustalonym punkcie wyjścia.</p> <p>Brak jest danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania ewerolimusu we wnioskowanym rozpoznaniu – dostępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych lub też badania I fazy nie uzasadniają finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>	<p>Rekomendacja nr 72/2014 z dnia 10 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80, realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".</p> <p>Everolimus to substancja czynna o celowanej aktywności - powinna być stosowana wyłącznie w przypadku nowotworów o ustalonym punkcie wyjścia.</p> <p>Brak jest danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania ewerolimusu</p> <p>we wnioskowanym rozpoznaniu – dostępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych lub też badania I fazy nie uzasadniają finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 102/2014 z dnia 24 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0 [Nowotwory złośliwe - Szyjna część przełyku] realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaksel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Docetaksel jest lekiem przeciwnowotworowym. Brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych oceniających stosowanie docetakselu we wspomnianym wskazaniu, natomiast odnalezione badania (II fazy) są heterogeniczne i prezentują rozbieżne wyniki, co utrudnia jednoznaczne wnioskowanie odnośnie skuteczności ocenianej terapii. Jednak część publikacji wykazuje, że docetaksel istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia, co ma znaczenie w terapii paliatywnej. Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoeconomicznych wskazują, że lek jest kosztowo efektywny.</p>	<p>Rekomendacja nr 90/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C15.0, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C15.0 (nowotwór złośliwy - szyjna część przełyku).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że odnalezione dowody naukowe niskiej jakości, w tym jedno badanie II fazy porównujące docetaksel z 5-fluorouracylem w schematach leczenia, wskazują, że wnioskowana technologia istotnie wydłuża przeżycie i poprawia jakość życia chorych na raka przełyku, co ma znaczenie w terapii paliatywnej.</p> <p>Wyniki przeprowadzonych analiz farmakoeconomicznych, choć obwarowane licznymi ograniczeniami, potwierdzają efektywność kosztową leku w rocznym horyzoncie czasowym.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną docetaksel, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 26.06.2014 r.)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o przygotowanie stanowiska do eksperta klinicznego w dziedzinie onkologii.

Tabela 5 Stanowiska ekspertów klinicznych

Imię i nazwisko	Stanowisko
prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski Konsultant Krajowy ds. Onkologii Klinicznej	Finansowanie pazopanibu w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory trzonu macicy nie jest uzasadnione, co dotyczy nowotworów pochodzenia nabłonkowego (raki) i mezynchymalnego (mięsaki).

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

W bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania pazopanibu we wskazaniu nowotwór złośliwy trzonu macicy (ICD-10 C54) i nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10 C80).

4.1. Rekomendacje kliniczne

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

a także polskich organizacji zajmujących się tematyką onkologiczną:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Polska Unia Onkologii

Oraz strony towarzystw i organizacji naukowych.

Data wyszukiwania: 20.06.2014

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia nowotworów macicy. Tylko w jednej rekomendacji – NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2014 roku zalecane jest stosowanie pazopanibu w rakach macicy

Tabela 6 Rekomendacje kliniczne dotyczące wskazania C54

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
Alberta Health Services (Kanada) 2013	mięsak macicy	<p>“U pacjentów u których nowotwór wykazuje ekspresję receptorów estrogenowych oraz/lub progesteronowych, należy rozważyć zastosowanie terapii hormonalnej. Zastosowanie mają: analogi GnRH (np. leuprorelina, Zoladex), AI (np. anastrozol, letrozol), progestageny (np. octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu).</p> <p>Opcje paliatywnej chemioterapii</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nie ma standardowy schematów chemioterapii. • Środki, które można stosować: doksorubicyna, ifosamid, gemcytabinę, docetaksel, trabektedyny, dakarbazynę i cisplatyna. • Chemioterapia skojarzona powinna być stosowana wyłącznie u pacjentek sprawnych.
ESMO 2012 (Europa)	rak śluzówki macicy	<p>“HTH jest rekomendowana jedynie w przypadku nowotworów pochodzenia endometrialnego, głównie stosuje się progestageny, ale podaje się również</p>

		tamoksyfen oraz AI. Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: stopień dobrze zróżnicowanie guza, długi okres wolny od nawrotu oraz położenie oraz rozmiar przerzutów poza miednicę(w szczególności do płuc). OR dla progestagenów wynosi około 25%.
NCCN (USA) 2014	nowotwory macicy	<p>“W leczeniu mięsaka macicy zalecane jest stosowanie:</p> <p>- chemioterapia skojarzona: docetaksel i gemcytabina (preferowane w Iraku gładkokomórkowym, doksorubicyna i fosfamid, doksorubicyna i dakarbazyna, gemcytabina i winorelbina.</p> <p>W monoterpii zalecane są: dakarbazyna, doksorubicyna, epirubicyna, gemcytabiną, ifosfamid, doksorubicyna liposomalna, pazopanib, temozolomid, winorelbina (kategoria 2B), docetaksel (kategoria 3).</p> <p>W przypadku terapii hormonalnej zalecane są (tylko ESS): octan medroksyprogesteronu, octan megestrolu, inhibitory aromatazy, analogi GnRH.</p>
PUO (Polska) 2013	Rak trzonu macicy	<p>„Postępowanie w uogólnionym raku endometrium ma charakter paliatywny. Poza farmakoterapią powinno uwzględniać paliatywną RTH przerzutów i leczenie wspomagające. W farmakoterapii pierwszoplanową rolę odgrywa HTH (zwłaszcza u chorych bez objawów z niewielką dynamiką choroby). Czynniki predykcyjnymi odpowiedzi są: ekspresja hormonalnych receptorów steroidowych</p> <p>w komórkach raka, stopień zróżnicowania G1, długi okres wolny od nawrotu oraz obecność pojedynczych przerzutów i ich umiejscowienie (płuca). Stosuje się progestageny (odpowiedź u 10–60% chorych) lub tamoksyfen (odpowiedź u ok. 20% chorych). Wszystkie progestageny mają zbliżoną wartość — najczęściej stosuje się octan medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg) i megestrol (dobowa dawka 160 mg). Stosowanie wyższych dawek octanu medroksyprogesteronu nie ma uzasadnienia. Alternatywnym postępowaniem jest podawanie tamoksyfenu (dobowa dawka 40 mg) w skojarzeniu z octanem medroksyprogesteronu (dobowa dawka 200 mg).”</p>

Łącznie odnaleziono 4 zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia. W żadnej z odnalezionych rekomendacji nie odnaleziono wzmianki o stosowaniu pazopanibu.

Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące wskazania C80

Autorzy rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2014	<p>Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej (Cancer of Unknown Primary - CUP) - styczeń 2014</p> <p>W przypadku możliwego różnicowania CUP jako gruczolaka autorzy wytycznych informują o testowanych nowych algorytmach leczenia zawierających teksany i/lub gemcytabinę w badaniach II fazy. Schneider i wsp. donoszą o oczekiwanej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu schematów składających się z karboplatyny, gemcytabiny i kapecytabiny wśród pacjentów z dobrą prognozą leczenia. Mediana przeżycia bez remisji wynosiła 6,2 miesiące, roczne oraz dwuletnie przeżycie wynosiło odpowiednio 35,6% i 14,2%. Zastosowanie schematu leczenia składającego się z kapecytabiny wraz z oksaliplatyną zostało ocenione w badaniach II fazy w leczeniu pierwszej i drugiej linii. Leczenie skutkowało odsetkiem odpowiedzi od 12% do 19%, przeżyciem bez remisji w zakresie 2,3-3,7 miesięcy oraz średnim przeżyciem 3,9-9,7 miesięcy.</p> <p>Rekomendacje zawierając informacje dotyczące różnych schematów leczenia CUP w przypadku oceny histopatologicznej wskazującej na gruczolaka. Zaliczane są do nich:</p>

	<p>Paclitaksel Karboplatyna</p> <p>200 mg/m²/3h i.v. - dzień 1 AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie</p> <p>Paklitaksel Karboplatyna Etopozyd</p> <p>200 mg/m²/1h i.v. - dzień 1 AUC = 6 50 mg/dz. p.o. zamiennie z 100 mg/dz. p.o. - dni 1-10 Powtarzać cykl co 3 tygodnie</p> <p>Docetaksel Karboplatyna</p> <p>65 mg/m² i.v. - dzień 1 AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie</p> <p>Gemcytabina Cisplatyna</p> <p>1250 mg/m² i.v. - dzień 1 i 8 100 mg/m² i.v. - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie</p> <p>Gemcytabina Docetaxel</p> <p>1000 mg/m² i.v. - dzień 1 i 8 75 mg/m² i.v. - dzień 8 Powtarzać co 3 tygodnie</p> <p>mFOLFOX6</p> <p>Oksaliplatyna 85 mg/m²i.v. przez 2h - dzień 1 Leukoworyna 400 mg/m²i.v. przez 2h - dzień 1 5-FU 400 mg/m² i.v. w bolusie - dzień 1 następnie 1200 mg/m²/dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m² przez 46-48h) wlew dożylny Powtarzać cykl co 2 tygodnie</p> <p>CapeOX</p> <p>Oksaliplatyna 130 mg/m² i.v. przez 2h - dzień 1 Kapecytabina 850-1000 mg/m² dwa razy dziennie p.o. przez 14 dni Powtarzać cykl co 3 tygodnie</p>																																
ESMO 2010	<p>Wytyczne praktyki klinicznej: Nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Medycznej - diagnostyka, leczenie i katamneza.</p> <p>Wśród schematów chemioterapeutycznych w leczeniu paliatywnym jedną z substancji jest kapecytabina. Poniższa tabela prezentuje rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w leczeniu paliatywnym o niskiej toksyczności dla pacjentów niskiego ryzyka:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Chemioterapia (mg/m²)</th> <th>Czas podania</th> <th>Interwał</th> <th>Uwagi</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Cisplatyna 60–75</td> <td>dzień 1</td> <td>co 3 tygodnie</td> <td>pacjenci w dobrej kondycji, prawidłowo nawodnieni</td> </tr> <tr> <td>Gemcytabina 1000</td> <td>dzień 1-8</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna 75/etopoksyd 100</td> <td>dni 1-3</td> <td>``</td> <td>Pacjenci ze zidentyfikowanych nowotworem o charakterze neuroendokrynnym, prawidłowo nawodnieni ogólnie dobrej kondycji</td> </tr> <tr> <td>Paklitaksel 175/karboplatyna AUC 5</td> <td>dzień 1</td> <td>``</td> <td>Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność</td> </tr> <tr> <td>docetaksel 75/karboplatyna AUC 5</td> <td>``</td> <td>``</td> <td>``</td> </tr> <tr> <td>irynotekan 160/oksaliplatyna 80</td> <td>``</td> <td>``</td> <td>Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność i możliwe biegunki</td> </tr> <tr> <td>Doustnie kapecytabina 2000 +/- oksaliplatyna 85–130</td> <td>dni 1-14 dzień 1</td> <td>``</td> <td>Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, możliwość wystąpienia neurotoksyczności oraz biegunek</td> </tr> </tbody> </table>	Chemioterapia (mg/m ²)	Czas podania	Interwał	Uwagi	Cisplatyna 60–75	dzień 1	co 3 tygodnie	pacjenci w dobrej kondycji, prawidłowo nawodnieni	Gemcytabina 1000	dzień 1-8			Cisplatyna 75/etopoksyd 100	dni 1-3	``	Pacjenci ze zidentyfikowanych nowotworem o charakterze neuroendokrynnym, prawidłowo nawodnieni ogólnie dobrej kondycji	Paklitaksel 175/karboplatyna AUC 5	dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność	docetaksel 75/karboplatyna AUC 5	``	``	``	irynotekan 160/oksaliplatyna 80	``	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność i możliwe biegunki	Doustnie kapecytabina 2000 +/- oksaliplatyna 85–130	dni 1-14 dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, możliwość wystąpienia neurotoksyczności oraz biegunek
Chemioterapia (mg/m ²)	Czas podania	Interwał	Uwagi																														
Cisplatyna 60–75	dzień 1	co 3 tygodnie	pacjenci w dobrej kondycji, prawidłowo nawodnieni																														
Gemcytabina 1000	dzień 1-8																																
Cisplatyna 75/etopoksyd 100	dni 1-3	``	Pacjenci ze zidentyfikowanych nowotworem o charakterze neuroendokrynnym, prawidłowo nawodnieni ogólnie dobrej kondycji																														
Paklitaksel 175/karboplatyna AUC 5	dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność																														
docetaksel 75/karboplatyna AUC 5	``	``	``																														
irynotekan 160/oksaliplatyna 80	``	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność i możliwe biegunki																														
Doustnie kapecytabina 2000 +/- oksaliplatyna 85–130	dni 1-14 dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, możliwość wystąpienia neurotoksyczności oraz biegunek																														
NICE 2010	Pazopanib nie jest wymieniony.																																

4.2.

Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Wyszukiwaniem objęto m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé <http://www.has-sante.fr>
- SMC – Scottish Medicines Consortium <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care <http://www.health.gov.on.ca>
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/en/search/advanced>
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC> ;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence <http://www.nice.org.uk>

Data wyszukiwania: 20.06.2014

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych pazopanibu w rozpatrywanych wskazaniach.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na podstawie kryteriów włączenia założono, iż do analizy klinicznej zostaną włączone publikacje pełnotekstowe, anglojęzyczne, dotyczące przeglądów systematycznych i randomizowanych badań klinicznych, w których uczestniczyli chorzy z rozpoznaniem wg ICD-10 określonym zleceniem Ministra Zdrowia. Nie stosowano ograniczeń odnośnie wieku uczestników badań i komparatora. W przypadku braku badań spełniających wyżej wymienione kryteria włączenia w analizie klinicznej przedstawione zostaną wyniki dostępnych badań o możliwie najwyższej jakości dowodów naukowych.

W dniach 10-12 czerwca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach Medline via PubMed, Embase via Ovid i Cochrane Library. Zweryfikowano także spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z rozpatrywaną tematyką.

Należy podkreślić fakt, że brak jest wysokiej jakości randomizowanych badań klinicznych (RCT III fazy) oceniających stosowanie pazopanibu we rozpatrywanych wskazaniach.

Tabela 8 Kryteria wyszukiwania C54

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami macicy	brak
Interwencja	Pazopanib	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak
Typ badań	Randomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	

Odnaleziono jedno badanie II fazy Campos 2014.

Tabela 9 Kryteria wyszukiwania C80

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z nowotworami bez określenia jego umiejscowienia	brak
Interwencja	Pazopanib	brak
Komparatory	Dowolne	brak
Punkty końcowe	m.in. współczynnik odpowiedzi, przeżycie całkowite, czas trwania leczenia	brak
Typ badań	Randomizowane badania prospektywne, serie przypadków, badania retrospektywne,	brak
Inne kryteria	brak	

Nie odnaleziono żadnej publikacji spełniającej kryteria wyszukiwania dla wskazania C80.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Skuteczność i bezpieczeństwo

Campos 2014

Jednoośrodkowe badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania pazopanibu u pacjentów ze mięsakiem macicy.

Pacjenci zakwalifikowani do badania byli już po zastosowaniu I linii leczenia nowotworu – chemioterapii i/lub radioterapii. Warunkiem kwalifikacji był dobry stan szpiku kostnego, nerek, wątroby i funkcji neurologicznych. Pacjenci z chorobami układu krążenia, niekontrolowanymi chorobami OUN, krawieniami i zwiększonym ryzykiem krwawienia z przewodu pokarmowego lub perforacji przewodu pokarmowego nie byli zakwalifikowani do badania.

Pazopanib podawany był w dawce 800 mg na dobę doustnie przez 4 tygodnie (28 dni, 1 cykl). Leczenie było kontynuowane do momentu wystąpienia działań niepożądanych lub do progresji choroby.

Kontynuowanie leczenia oparto na badaniu hematologicznym, opartym na bezwzględnej liczbie neutrofilii (ANC) i kolejnych cyklach terapii zostało zainicjowane po ANC wynoszącej 1500 komórek / mcl liczbę płytek krwi 179 100000 / MCL. Terapia może zostać opóźniona do maksymalnie dwóch tygodni. Pacjenci, u których nie udało się odzyskać odpowiedniej liczby w tym dwutygodniowym okresie usuwano z badania. Nie-hematologiczne oceny toksyczności to ocena: nadciśnienia, neuropatii obwodowej, objawy endokrynologiczne, objawy metaboliczne, zaburzenia żołądkowo-jelitowe i czynności serca oceniane były przed każdym cyklem. Dwa zmniejszenia dawki było dozwolone podczas procesu. Oceny odpowiedzi były wykonywane przez obrazowania CT co osiem tygodni.

W ciągu roku kwalifikowało się 22 pacjentów do badania po ocenie typu komórek ostatecznie grupa liczyła 19 pacjentów, u jednego pacjenta nie wykonano leczenia. Mediana wieku wynosiła 69 lat (od 50 do 79 lat). Dziesięciu pacjentów (53%) otrzymał jedną linię terapii i dziewięciu pacjentów (47%) otrzymała dwa wcześniejsze linie leczenia. Leczenie chemoterapeutyczne stosowane wcześniej polegało na podawaniu: karboplatyny i paklitakselu, ifosfamidu i paklitakselu, iksabepilonu, kombinacja liposomalna doksorubicyna, karboplatyny i docetakselu. U 57% pacjentów zastosowano wcześniej napromieniowanie.

Średnia liczba cykli pazopanibu wynosiła 2 cykle (od 1 do 9). Żaden z pacjentów nie miał częściowej ani całkowitej odpowiedzi (90% CI: 0%, 14,6%), Mediana PFS wyniosła 2.0 miesiące (pierwszy i trzeci kwartał wyniósł odpowiedni 1,6 i 4,0 miesiące). Odsetek obiektywnych odpowiedzi 6-miesięcznego PFS. Mediana OS wyniosła 8,7 miesiąca. (od 2,6 do 14 miesięcy)

U sześciu pacjentów (32%) wystąpiła klasa 3 toksyczności: niedokrwistość, biegunka, krwawienie z odbytu, zmęczenie, zmiany w badaniach czynnościowych wątroby, odwodnienia, hiperglikemii, hiponatremia, ból głowy, zaburzenia pamięci i nadciśnienie. U trzech pacjentów (16%) wystąpiła klasa 2 toksyczności: zaobserwowano nadciśnienie tętnicze. U dwóch pacjentów wystąpiła 4 klasa toksyczności: niedokrwistość, i zaburzenia metaboliczne. Dwóch pacjentów usunięto z próby z powodu zdarzeń niepożądanych i pięciu pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, ze względu na toksyczność

Pazopanib wykazał minimalną aktywność jako lek 2 lub 3 rzutu w leczeniu zaawansowanego mięsaka macicy.

Tabela 10 Reakcje toksyczne, zgłaszane podczas chemioterapii – źródło: Campos 2014

Toksyczności	Klasa toksyczności			
	1	2	3	4
Leukopenia	8	1		
Małopłytkowość	2			
Neutropenia	9	1		
Niedokrwistość	4	1	2	
Inne badania: (LFT wzniesienie, kreatynina)	4	5	1	

Kardiologiczne	1			
Pokarmowe	11	3	1	1
Ogólne (konstytucyjne)	9	3	1	
Metabolizm / żywienie	3	2	3	1
Mięśniowo-szkieletowego / tkanki łącznej	3			
Układ nerwowy	4	1	2	
Psychiatryczne	1			
Niewydolność / nietrzymanie moczu	0	1		
Ginekologiczny	1	1		
Oddechowego / klatki piersiowej / śródpiersia	4			
Skóra / podskórnie 3 3 0 0 19	3	3		
Zaburzenia naczyniowe (nadciśnienie) 2 3 3 0 19	2	3	3	

5.2.2. Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

W dniu 16 czerwca 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu na stronach URPL, EMA i FDA, jednak w jego wyniku nie odnaleziono żadnych komunikatów.

Bezpieczeństwo na podstawie ChPL

Najważniejsze ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS obejmowały: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwienno mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmępluczną.

Do zdarzeń prowadzących do zgonu, które uznano za potencjalnie związane ze stosowaniem pazopanibu, należały: krwotok z przewodu pokarmowego, krwotok z płuc/krwioplucie, zaburzenia czynności wątroby, perforacja przewodu pokarmowego i udar niedokrwienno mózgu.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczająca wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jadłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) u pacjentów z RCC zaliczono (n=1149):

- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Zmniejszenie łaknienia 317 (28%) (n%) 14 (1%)(stopnia 3)
- Zaburzenia układu nerwowego: Zaburzenia smaku 254 (22%), 1 (< 1%)(stopnia 3); Bóle głowy 122 (11%) 11 (< 1%)
- Zaburzenia naczyniowe Nadciśnienie tętnicze 473 (41%) 115 (10%) 1 (< 1%)
- Zaburzenia żołądka i jelit Biegunka 614 (53%) 65 (6%) 2 (< 1%) ,Nudności 386 (34%) 14 (1%) 0 , Wymioty 225 (20%) 18 (2%) 1 (< 1%) , Ból brzucha 139 (12%) 15 (1%) 0

- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej : Zmiana koloru włosów 404 (35%) 1 (< 1%) 0 , Zespół erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej 206 (18%) 39 (3%) 0 , Łysienie 130 (11%) 0 0 , Wysypka 129 (11%) 7 (< 1%) 0
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania : Uczucie zmęczenia 415 (36%) 65 (6%) 1 (< 1%)

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ($\geq 1/10$) u pacjentów z RCC zaliczono (n=1149):

- Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy): Ból nowotworowy 121 (32%) 32 (8%) 0
- Zaburzenia krwi i układu chłonnego: Leukopenia 106 (44%) 3 (1%) 0, Małopłytkowość 86 (36%) 7 (3%) 2 (< 1%), Neutropenia 79 (33%) 10 (4%) 0
- Zaburzenia metabolizmu i odżywiania: Zmniejszenie łaknienia 108 (28%) 12 (3%) 0, Hiperalbuminemia 81 (34%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia układu nerwowego: Zaburzenia smaku 79 (21%) 0 0, Bóle głowy 54 (14%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia naczyniowe: Nadciśnienie tętnicze 152 (40%) 26 (7%) 0
- Zaburzenia żołądka i jelit: Biegunka 174 (46%) 17 (4%) 0, Nudności 167 (44%) 8 (2%) 0, Wymioty 96 (25%) 7 (2%) 0, Ból brzucha 55 (14%) 4 (1%) 0, Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej 41 (11%) 1 (< 1%) 0
- Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej: Zmiana koloru włosów 93 (24%) 0 0, Hipopigmentacja skóry 80 (21%) 0 0, Złuszczająca wysypka 52 (14%) 2 (< 1%) 0
- Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania: Uczucie zmęczenia 178 (47%) 34 (9%) 1 (< 1%)

URPL

Na stronie internetowej URPL odnaleziono Komunikat z dnia 25 czerwca 2013 r. skierowany do fachowych pracowników ochrony zdrowia dotyczący leku Votrient (pazopanib). Zwrócono w nim uwagę na obserwowane często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) w czasie leczenia pazopanibem nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych dotyczące czynności wątroby i niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$) stwierdzane przypadki niewydolności wątroby, w tym zakończone zgonem.

Zwrócono uwagę na konieczność:

1. częstszego, niż to zalecano wcześniej kontrolowania wskaźników czynności wątroby w surowicy w ciągu pierwszych 9 tygodni leczenia
2. kontroli wskaźników czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia pazopanibem i następnie w 3., 5., 7. i 9. Tygodniu
3. wykonania kolejnych badań w 3. i 4. miesiącu leczenia, a potem w zależności od potrzeby
4. w przypadku potwierdzenia podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych zaleca się intensywniejszą kontrolę i czasowe lub stałe przerwanie leczenia, zgodnie z ChPL.

Komunikat tej samej treści MHRA.

Źródło: http://www.urpl.gov.pl/system/article_attachments/attachments/4608/original/VotrientDDL_GSK_FINAL.pdf?1373971223. (data dostępu 26.08.2013 r.), <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/pl-p/documents/drugsafetymessage/con300328.pdf> (data dostępu 15.03.2014 r.)

MHRA

Komunikat dotyczący Votrientu® z marca 2013 podtrzymuje umieszczenie pazopanibu na liście leków oznaczonych „czarnym trójkątem” – leków dopuszczonych do obrotu na terenie Wlk. Brytanii i będących pod intensywnym nadzorem MHRA.

FDA

W informacjach dotyczących bezpieczeństwa stosowania pazopanibu odnalezionych na stronie internetowej FDA (kwiecień 2012) powtarzają się ostrzeżenia o hepatotoksycznym działaniu leku, występowaniu zaburzeń czynności serca, incydentach krwotocznych, tętnicznych incydentach zakrzepowych, żylnych

powikłaniach zakrzepowo-zatorowych, perforacjach i przetokach w obrębie przewodu pokarmowego, występowaniu zespołu odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES) /zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii (ang. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome, RPLS), nadciśnienia.

W komunikacie z listopada 2012 r. dodano informacje dotyczące populacji pediatrycznej. Bezpieczeństwo i efektywność leku w tej populacji nie zostały ustalone.

Biorąc pod uwagę mechanizm działania pazopanibu oraz może wywierać znaczący wpływ na wzrost organów i ich dojrzewanie we wczesnym okresie rozwoju, pazopanib nie powinien być stosowany u dzieci poniżej 2 lat i młodzieży.

Źródło: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm303649.htm>(data dostępu 16.06.2014 r.)

6. Analiza ekonomiczna

6.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Nie odnaleziono analiz ekonomicznych dotyczących stosowania pazopanibu w nowotworach złośliwych trzonu macicy, nowotwory złośliwe bez określenia jego umiejscowienia.

6.2. Przedstawienie metodyki i modelu

Warunkiem wykonania Analizy Ekonomicznej jest posiadanie danych kosztowych i dotyczących efektów zdrowotnych. Brak badań które wskazują na różnicę w efektach zdrowotnych pomiędzy pazopanibem i potencjalnym komparatorem. Odnalezione badanie Campos 2014 jest badaniem jednoramiennym bez zastosowanych komparatorów. Dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. life years gained) lub QALY (ang. quality adjusted life years).

Brak danych dotyczących wielkości inkrementalnych kosztów, do których oszacowania wymagane są dane dotyczące dawkowania, liczby cykli, a także koszt zużytych leków. Przyjęcie powyższych danych (efekty, koszty) dla innego wskazania (trzon macicy) byłoby obarczone wysoką niepewnością i podważałoby wiarygodność analizy. W związku z tym odstąpiono od wykonania Analizy Ekonomicznej

Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie a priori dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z załącznikiem B.8 i B.10. Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., zawierającym zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10), substancja czynna pazopanibum (grupa limitowa: 1110.0) finansowana jest ze środków publicznych w rozpoznaniach: mięsaki taknek miękkich(ICD-10 C48, C49) i rak nerki (ICD-10L C64)

Tabela 11. Dane dotyczące finansowania pazopanibu w ramach chemioterapii (opracowanie własne na podstawie Załącznika B B. Leki dostępne w ramach programu lekowego do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjenta
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 200 mg	30 tabl	5909990764877	2980,8	3129,84	3129,84	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 200 mg	90 tabl	5909990764884	8942,4	9389,52	9389,52	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 400 mg	30 tabl	5909990764891	5961,6	6259,68	6259,68	bezpłatne	0
Pazopanibum Votrient, tabl. powł., 400 mg	60 tabl	5909990764907	11923,2	12519,36	12519,36	bezpłatne	0

Otrzymane dane z Narodowego Funduszu Zdrowia przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12. Dane dotyczące finansowania pazopanibu w ramach chemioterapii

Kod rozpoznania wg ICD 10 Nazwa międzynarodowa - wniosek	Liczba PESELI	Liczba wniosków	Liczba PESELI	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu - zgoda
2012 – brak wniosków					
2013					
C54 - Nowotwór złośliwy trzonu macicy					
PAZOPANIB	1	1	1	1	34 136,43
C80 - Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia					
PAZOPANIB	1	1	1	1	17 524,08

W przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia pozycji „wartość leku dla cyklu - zgoda” czy jest to np. wartość uśredniona wynikająca z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

Pomimo potencjalnie dużej liczby pacjentów z przedmiotowymi wskazaniami pazopanib stosowany jest sporadycznie, prawdopodobnie wyłącznie w dalszych liniach leczenia

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

Nie odnaleziono żadnych dokumentów wskazujących na finansowanie we wnioskowanym wskazaniu pazopanibu w innych krajach.

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zdaniem eksperta prof. dr hab. med. Macieja Krzakowskiego - Konsultanta Krajowego ds. Onkologii Klinicznej finansowanie pazopanibu w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory trzonu macicy nie jest uzasadnione, co dotyczy nowotworów pochodzenia nabłonkowego (raki) i mezynchymalnego (mięśaki)

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych wykonywanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania pazopanibu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu: ICD-10: C54 i C80, z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Rak trzonu macicy (rak endometrium) jest zaliczany do najlepiej rokujących nowotworów złośliwych narządu płciowego kobiety (przeżycie 5-letnie wynosi ogółem ok. 65%). Częstość zachorowań w Polsce wzrasta — w ostatnich latach rejestruje się około 4800 nowych zachorowań rocznie na tego raka (standaryzowany współczynnik zachorowalności — ok. 14,5/100 000). Każdego roku w Polsce na raka trzonu macicy umiera około 950 chorych (standaryzowany współczynnik zgonów — ok. 2,5/100 000). Większość zachorowań występuje u kobiet po menopauzie (75%).

W etiologii podstawowe znaczenie ma nadmierne pobudzenie przez estrogeny bez przeciwstawnego działania progestagenów. Do czynników podwyższonego ryzyka zachorowania należą: otyłość, nadciśnienie tętnicze, niepłodność lub urodzenie tylko jednego dziecka, zaburzenia hormonalne spowodowane hormonalnie czynnymi guzami jajnika (ziarniszczak, drobnotorbielkowe zwyrodnienie jajników), rodzinne występowanie raka piersi, endometrium i jelita grubego.

Postępowaniem z wyboru u chorych na raka trzonu macicy jest leczenie chirurgiczne. Aby ustalić zaawansowanie choroby, niezbędne jest wykonanie laparotomii lub laparoskopii, a terapia uzupełniająca zależy od stopnia klasyfikacji chirurgiczno-patologicznej. Podstawą zastosowania leczenia uzupełniającego jest — oprócz stopnia zaawansowania i zróżnicowania nowotworu — ocena stwierdzonych w wyniku operacji czynników niekorzystnego rokowania (wysokiego ryzyka nawrotu), do których — poza szczególnymi postaciami histologicznymi (rak jasnokomórkowy, rak surowiczny brodawkowaty) oraz niską dojrzałością nowotworu — należą: wiek chorej > 70 lat, inwazja przestrzeni naczyń limfatycznych, wielkość guza i lokalizacja w dolnej części jamy macicy.

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne).

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. we wskazaniu C54 mogą być stosowane: carboplatinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, ifosfamidum, paclitaxelum, tamoxifenum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

Leki stosowane we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C80: carboplatinum, ciclosporinum, cisplatinum, cyklofosfamidum, dacarbazinum, doxorubicinum, epirubicinum, etoposidum, fluorouracilum, gemcytabinum, ifosfamidum, interferon alfa, methotrexatum, octreotidum, paclitaxelum, vinblastinum, vincristinum, vinorelbinum.

Skuteczność kliniczna

Nie odnaleziono badań spełniających kryteria wyszukiwania. Odnaleziono jedno nie zweryfikowane badanie Campos 2014 w którym zwraca się uwagę na minimalną aktywność pazopanibu jako 2 i 3 linii leczenia nowotworu macicy.

Bezpieczeństwo

Zgodnie z charakterystyka produktu leczniczego Votrient do najważniejszych ciężkich działań niepożądanych zidentyfikowanych w badaniach klinicznych u pacjentów z RCC i STS zalicza się: przemijające napady niedokrwienne, udar niedokrwieny mózgu, niedokrwienie mięśnia sercowego, zawał serca i mózgu, zaburzenia czynności serca, perforacje i przetoki w przewodzie pokarmowym, wydłużenie odstępu QT oraz krwotoki z płuc, z przewodu pokarmowego i do mózgu, przy czym wszystkie te działania niepożądane obserwowano u < 1% leczonych pacjentów. Inne istotne ciężkie działania niepożądane zidentyfikowane w badaniach u pacjentów z STS obejmowały żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, zaburzenia czynności lewej komory i odmępluczną.

Do najczęstszych działań niepożądanych (występujących u co najmniej 10% pacjentów) dowolnego stopnia, obserwowanych w badaniach u pacjentów z RCC i STS, należały: biegunka, zmiana koloru włosów, hipopigmentacja skóry, złuszczone wysypka, nadciśnienie tętnicze, nudności, ból głowy, uczucie zmęczenia, jądłowstręt, wymioty, zaburzenia smaku, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zmniejszenie masy ciała, ból, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej.

Analiza ekonomiczna

Nie odnaleziono badań które wskazują na różnicę w efektach zdrowotnych pomiędzy pazopanibem i potencjalnym komparatorem. Dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. life years gained) lub QALY (ang. quality adjusted life years). Brak danych dotyczących wielkości inkrementalnych kosztów, do których oszacowania wymagane są dane dotyczące dawkowania, liczby cykli, a także koszt zużytych leków.

Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie a priori dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

W związku z powyższym odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet

Na podstawie danych uzyskanych z NFZ w 2012 roku nie wpłynęły żadne wnioski w rozpatrywanych wskazaniach. W 2013 roku był jeden wniosek we wskazaniu C54 nowotwór złośliwy trzonu macicy (1 zgoda), w którym wartość leku dla cyklu wyniosła 34 136,43zł. W 2013 roku był jeden wniosek we wskazaniu C80 nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (1 zgoda) w którym wartość leku dla cyklu wyniosła 17 524,08zł.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 4 rekomendacje kliniczne (Alberta Health Services (Kanada) 2013, ESMO 2012 (Europa), NCCN (USA) 2014, PUO (Polska) 2013) dotyczące leczenia nowotworów macicy. Tylko w jednej rekomendacji – NCCN (National Comprehensive Cancer Network) z 2014 roku zalecane jest stosowanie pazopanibu w nowotworach macicy na podstawie badań dotyczących mięsaków tkanek miękkich (wskazanie realizowane w ramach świadczenia gwarantowanego).

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

PTOK 2013 a	Jan Kornafel, Radosław Mądry, Mariusz Bidziński, Jan Bręborowicz, Krzysztof Gawrychowski, Aleksandra Łacko, Andrzej Roszak, Małgorzata Tacikowska; Nowotwory kobiecego układu płciowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013; 266-318
PTOK 2013 b	Maria Litwiniuk, Maciej Krzakowski, Krzysztof Bujko, Krzysztof Herman, Wojciech Olszewski, Jakub Pałucki, Lucjan S. Wyrwicz, Wojciech Zegarski, Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym; Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.; 484-496
AHS 2013	Alberta Health Services. Uterine sarcoma. Effective date: September 2013. Clinical Practice Guideline Gyne – 007 version 2
ESMO 2013	N. Colombo, E. Preti, F. Landoni, S. Carinelli, A. Colombo, C. Marini, C. Sessa. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi33–vi38, 2013.
ESMO 2010	Pavlidis N., Briasoulis E., Pentheroudakis G.: Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2010
NCCN 2012	Uterine Neoplasms. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Version 1.2014. National Comprehensive Cancer Network, Inc 2014
NCCN 2014	NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Occult Primary (Cancer of Unknown Primary [CUP] version 1.2014
NICE 2010	Metastatic malignant disease of unknown primary origin Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin Issued: July 2010 NICE clinical guideline 104 guidance.nice.org.uk/cg104
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votrient (pazopanib)
Campos 2014	Campos SM, Brady WE, Moxley KM, O’Cearbhaill RE, Lee PS, Disilvestro PA, Rotmensch J, Rose PG, Thaker PH, O’Malley DM, Hanjani P, Zuna RE, Hensley ML.” A phase II evaluation of pazopanib in the treatment of recurrent or persistent carcinosarcoma of the uterus: A Gynecologic Oncology Group study.”Gynecol Oncol. 2014 Mar 1. pii: S0090-8258(14)00181-4. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.02.036. [Epub ahead of print]

10. Załączniki

Strategia wyszukiwania

Tabela 13 Strategia wyszukiwania w bazie PubMed (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

#	Searches	Results
1	((pazopanib) OR pazopanib[Title/Abstract]) OR pazopanib[Supplementary Concept]) OR votrient	569
2	(uter*[Title/Abstract]) OR uterus[Title/Abstract]	152153
3	(((((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] OR "Occult Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Occult Primary"[TIAB] OR "*CUP"[TIAB] OR "Occult Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Occult"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Occult"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Neoplasm, Unknown Primary"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Unknown"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Unknown"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumors"[TIAB] OR "Primary Tumor, Unknown"[TIAB] OR "Primary Tumors, Unknown"[TIAB] OR "Tumor, Unknown Primary"[TIAB] OR "Tumors, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumor"[TIAB] OR "Neoplasm Metastasis, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm Metastasis"[TIAB])))"))))"	15269
4	Search Occult Primary Neoplasm",9109	9109
5	(((((Primary Neoplasm, Occult) OR Occult Primary Neoplasm) OR Primary Neoplasm) OR Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh])) AND (((pazopanib) OR pazopanib[Title/Abstract]) OR pazopanib[Supplementary Concept]) OR votrient)	48
6	cancer of unknown primary site[Title/Abstract]	109
7	((((Primary Neoplasm, Occult) OR Occult Primary Neoplasm) OR Primary Neoplasm) OR Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]",	268831
8	(pazopanib) AND Cancer of unknown primary	0
9	((uter*[Title/Abstract]) OR uterus[Title/Abstract]) AND (((pazopanib) OR pazopanib[Title/Abstract]) OR pazopanib[Supplementary Concept]) OR votrient)	5

EMBASE

Tabela 14 Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE (Ovid). Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

#	Searches	Results
1	pazopanib.mp. or exp pazopanib /	3030
2	votrient.mp. or exp pazopanib/	2968
3	1 and 2	3030
4	uterus/	26722
5	exp uterus carcinoma/ or uterus.mp. or exp uterus cancer/ or exp uterus tumor/ or exp uterus sarcoma/ or exp uterus/	206950
6	4 or 5	206950
7	3 and 6	144
8	cancer of unknown primary site.mp. or exp "cancer of unknown primary site"/ or cancer	133776
9	1 and 8	104

Cochrane

Tabela 15 Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane. Ostatnie wyszukiwanie 24.06.2014

#	Searches	Results
1	pazopanib	74
2	Uter*	10030
3	1 and 2	2
4	endometrial -	2884
5	1 and 4	0
6	cancer of unknown primary site	0