



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Ewerolimus
we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34
(Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca)
Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-25/2014

Warszawa, 30 lipca 2014 r.

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AHRQ - ang. *Agency for Healthcare Research & Quality*

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ASCO - ang. *American Society of Clinical Oncology*

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

b/d – brak danych

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

CADTH - ang. *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*

CDB – Cena detaliczna brutto

CHB – Cena hurtowa brutto

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

DHFR - reduktaza dihydrofolanowa

EGF – ang. *Epidermal Growth Factor* – naskórkowy czynnik wzrostu

EGFR – ang. *Epidermal Growth Factor Receptor* – receptor naskórkowego czynnika wzrostu

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

ENETS - ang. *European Neuroendocrine Tumor Society*

ESMO – European Society For Medical Oncology

EVE - ewerolimus

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

GARFT – ang. *Glycinamide ribonucleotide formyltransferase* – formylotransferaza rybonukleotydu 11 glicynamidowego

HAS – fr. *Haute Autorité De Santé*

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

IASLC – ang. *International Association for the Study of Lung Cancer*

ICSI - ang. *Institute for Clinical Systems Improvement*

KCE - ang. *Belgian Federal Health Care Knowledge Centre*

MSAC – ang. *Medical Services Advisory Committee*

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NANETS - ang. *North American NeuroEndocrine Tumor Society*

NCCN - ang. *National Comprehensive Cancer Network*

NCI – National Cancer Institute

NDRP – nie drobnokomórkowy rak płuca

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHMRC - ang. *National Health and Medical Research Council*

NICE - ang. *National Institute for Health and Care Excellence*

NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

NSCLC – ang. *Non-Small Cell Lung Cancer* – niedrobnokomórkowy rak płuca

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PBAC – ang. *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

PO – Poziom odpłatności

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PTAC - ang. *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

PTO – Polskie Towarzystwo Onkologiczne

PTOK - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

PUO – Polska Unia Onkologii

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

RACGP - ang. *Royal Australian College of General Practitioner*

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RK – Rada Konsultacyjna

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

SCLC – ang. *Small Cell Lung Cancer* – drobnokomórkowy rak płuca

SIGN - ang. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SMC - ang. *Scottish Medical Consortium*

TNM – ang. *Tumor, Nodules, Metastases* – klasyfikacja nowotworów

TS – syntaza tymidylowa

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

UCZ – urzędowa cena zbytu

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

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.)

WDŚ – Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

WHO – ang. *World Health Organization*

WLF – Wysokość limitu finansowania

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	6
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny.....	8
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1.	Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.2.	Liczebność populacji wnioskowanej	13
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	14
2.3.1.	Interwencje	14
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	14
2.3.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	14
2.3.2.	Komparatory	15
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	16
3.	Opinie ekspertów	23
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	27
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	30
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	36
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	37
6.1.	Analiza kliniczna	37
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	37
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	37
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	37
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	37
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	46
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	46
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	47
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	47
7.	Podsumowanie	48
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	48
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	48
8.	Piśmiennictwo.....	50
9.	Załączniki	51
9.1.	Strategie wyszukiwania	51

9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	52
9.3. Badania wykluczone	52
9.4. Finansowanie ze środków publicznych substancji stosowanych w rozpoznaniu ICD-10: C34.....	53

1. Podstawowe informacje o zleceniu

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

2014.07.08
MZ-PLA-460-19199-120?DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Ewerolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca,

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, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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
-

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Ewerolimus

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

w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca,

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Poniżej podano podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających ewerolimus:

NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA – Afinitor, Votubia

NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY – Certican

Źródło: <http://www.mz.gov.pl/>

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: ewerolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 07.07.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-120/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień 15 sierpnia 2014 r.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca

Definicja

Nowotwory płuca i oskrzeli stanowią heterogenną grupę pod względem histologicznym. Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca, a jako determinantę sposobu leczenia przyjmuje się typ histologiczny nowotworu oraz stadium zaawansowania.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/#e>

Epidemiologia

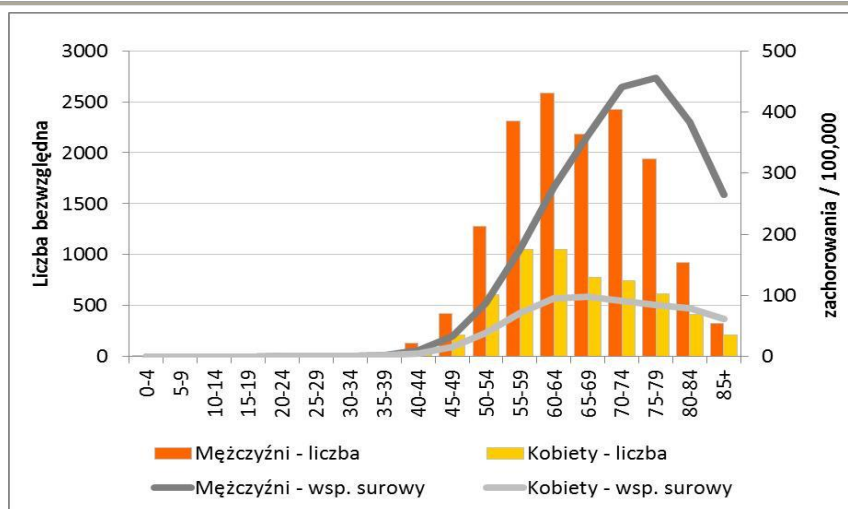
Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (ok. 1,6 mln zachorowań i ok. 1,4 mln zgonów, co stanowi odpowiednio ok. 13% wszystkich zachorowań i ok. 18% zgonów z powodu nowotworów) oraz w Polsce.

Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów w Polsce - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 u kobiet i 15 961 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,2% i 54,1%). Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Rak płuca występuje niemal 3-krotnie częściej u mężczyzn, ale proporcja ta ostatnio zmniejsza się. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia (rys. 1). Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, osiągając szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia ($455/10^5$), u kobiet zaś na przełomie szóstej i siódmej dekady życia ($100/10^5$).

W Polsce mniej niż 10% chorych przeżywa 5 lat. W USA odsetek 5-letnich przeżyć jest większy i wynosi 14%.

Źródła: PUO 2013, KRN, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>, Kordek 2007



Rysunek 1 Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku
 [źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>]

Tabela 1: Liczba zachorowań oraz liczba zgonów z powodu raka płuc w Polsce

Parametry	Płeć	2011	2010	2009
Liczba zachorowań	Mężczyźni	14522	14794	14703
	Kobiety	6283	6038	5900
	Łącznie	20805	20832	20603
Liczba zgonów	Mężczyźni	15961	16187	16354
	Kobiety	6255	6161	5945
	Łącznie	22216	22348	22299

[źródło: opracowanie własne na podstawie: <http://epid.coi.waw.pl/krn/>]

Etiologia i patogeneza

W płucach umiejscawiają się nowotwory łagodne i złośliwe, a także przerzuty nowotworów pochodzące z innych narządów. Rak oskrzeli stanowi ponad 90% wszystkich nowotworów płuc.

Istnieją co najmniej 3 grupy czynników zwiększających ryzyko rozwoju raka oskrzeli. Do pierwszej grupy należą **karcynogeny**, czyli czynniki rakotwórcze. Przede wszystkim jest to wdychanie dymu tytoniowego. Uważa się, że jest ono przyczyną co najmniej 80% przypadków raka oskrzeli. Zwiększone ryzyko karcynogenezy dotyczy również palaczy biernych.

Drugim co do częstości czynnikiem ryzyka rozwoju raka oskrzeli jest azbest. Jego wpływ rakotwórczy jest potęgowany przez jednoczesne palenie tytoniu. W dalszej kolejności należy wymienić karcynogeny przemysłowe, takie jak: związki arsenu, chromu, nikiel, policykliczne węglowodory aromatyczne, substancje radioaktywne (radon, uran) oraz czynniki środowiskowe.

Ponieważ ryzyko rozwoju raka oskrzeli jest ponad 2-krotnie większe u potomstwa osób z tą chorobą, uważa się, że istotną rolę etiologiczną odgrywają także **czynniki genetyczne**.

Trzecią grupę czynników ryzyka stanowią **uwarunkowania anatomiczne**. Zdecydowanie częściej raka oskrzeli umiejscawiają się w bliznach, w ścianach jam oraz u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wieloletnia ekspozycja na któryś z wymienionych czynników, zwłaszcza jeżeli jest ich więcej niż jeden, prowadzi do metaplastji nabłonka płaskiego, następnie jego dysplazji, a w końcu do rozwoju raka.

Uważa się, że w patogenezie powyższych zmian bierze udział uszkodzenie DNA, aktywacja onkogenów komórkowych i pobudzenie przez czynniki wzrostu.

Źródło: Foroniewicz 2009

Obraz kliniczny

Wczesny rak płuca przebiega na ogół bezobjawowo. U części chorych mogą wystąpić mało charakterystyczne objawy kliniczne, w postaci kaszlu, krwioplucia, nawracających zakażeń mięszu płucnego oraz płatowego zapalenia płuc. Wczesny rak płuca rozpoznawany jest prawie zawsze przypadkiem, m.in. w wyniku wykonania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej z innej przyczyny niż diagnostyka raka. Chorzy we wczesnym stopniu zaawansowania raka płuca zazwyczaj nie mają żadnych dolegliwości i nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym.

Występowanie objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza zwykle sugeruje, że nowotwór jest już nieoperacyjny. Najczęściej spotyka się: bóle zlokalizowane w klatce piersiowej, duszność, chrypka, utrudnienie połykania, objawy zespołu żyły głównej górnej.

W około 30% przypadków przerzuty odległe są pierwszym objawem raka płuca. Przerzuty mogą występować w każdym narządzie i powodować odpowiednie objawy kliniczne. Zwykle obserwuje się przerzuty do kości, wątroby i mózgu. Często występują także bezobjawowe przerzuty do nadnerczy (stwierdzone w badaniu autopsyjnym aż u około 40% osób zmarłych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca). U ok. 10% chorych na drobnokomórkowego raka płuca lokalizacją rozsiewu jest szpik kostny.

Rak płuca dzieli się na dwie główne postacie patomorfologiczne, różniące się także zasadniczo pod względem klinicznym:

- Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC) dotyczy około 80% chorych:
 - Rak płaskonabłonkowy (40%);
 - Rak gruczołowy (30%);
 - Rak wielkomórkowy (10%);
- Rak drobnokomórkowy (SCLC) spotykany jest u około 20% chorych.

Podział oparty na klasyfikacji WHO z 2004 roku przedstawia poniższa tabela.

Tabela 2 Klasyfikacja histologiczna raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • brodawkowaty, • jasnokomórkowy, • z drobnych komórek, • podstawno komórkowy
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • złożony
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) <ul style="list-style-type: none"> • zmiana przedinwazyjna, <ul style="list-style-type: none"> ○ nietypowa hiperplazja gruczołowa, ○ gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany), ○ gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania <i>lepidic</i>, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu), • inne postacie gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> • sygnetowatokomórkowy
Rak wielkomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • z cechami neuroendokrynności, • mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, • podstawnokomórkowy, • limfoepitelioidalny, • jasnokomórkowy
Rak gruczołowo - płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo – mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowato - komórkowego lub olbrzymiokomórkowego <ul style="list-style-type: none"> • pleomorficzny, • wrzecionowatokomórkowy, • olbrzymiokomórkowy, • mięsakorak, • <i>blastoma</i> płuc 	
Rakowiaki <ul style="list-style-type: none"> • typowy, • atypowy 	
Raki z gruczołów typu śliniankowego <ul style="list-style-type: none"> • śluzowo – naskórkowy, • gruczołowo – torbielowaty, 	

• inne	
Raki niesklasyfikowane	

Źródło: PUO 2013

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie: GX – brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 – zróżnicowanie wysokie, G2 – zróżnicowanie umiarkowane, G3 – zróżnicowanie niskie i G4 – rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru leczenia. Ocenę zaawansowania raka płuca przeprowadza się z kolei za pomocą klasyfikacji TNM. Ocena zaawansowania polega na określeniu przy użyciu skali numerycznej stopnia zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu

Źródła: Kordek 2007, PUO 2013

Diagnostyka

Guz pierwotny rośnie w sposób bezobjawowy. Jest to główny problem związany z jego wczesnym wykrywaniem. Pojawienie się objawów klinicznych łączy się ze wzrostem guza pierwotnego naciekającym tkanki zewnątrzplucne bądź jego rozrostem wewnątrzoskrzelowym. Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym (SCLC) i niedrobnokomórkowym (NSCLC) oraz ocena zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia. Ocenę chorego rozpoczyna dokładne zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Kolejnym etapem jest próba pobrania materiału do badania mikroskopowego i określenie stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie histologicznego badania wycinka pobranego w czasie bronchoskopii lub cytologicznego badania wymazu z oskrzeli, a w zmianach obwodowych – cytologicznego badania materiału uzyskanego na drodze biopsji przez ścianę klatki piersiowej. Są to podstawowe metody diagnostyczne w raku płuc.

Źródła: Kołodziej 2010, Jassem 2009

Leczenie i cele leczenia

Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego.

Rak niedrobnokomórkowy

Resekcja mięszu płuca jest leczeniem z wyboru we wczesnych postaciach niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), czyli u chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu wg klasyfikacji TNM oraz u wybranych chorych w III stopniu zaawansowania. W IV stopniu leczenie chirurgiczne stosuje się wyjątkowo i dotyczy ono wybranych chorych z operacyjnym ogniskiem pierwotnym oraz pojedynczym przerzutem w płucu, nadnerczu lub ośrodkowym układzie nerwowym.

Stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii może być uzasadnione jedynie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, z zajęciem węzłów chłonnych grup N2, których potencjalnie można zakwalifikować do lobektomii.

Pooperacyjną chemioterapię powinno się stosować jako postępowanie rutynowe u chorych na NSCLC w stopniach zaawansowania pII i pIIIA, którzy przebyli doszczętną resekcję mięszu płucnego.

Radykalną radioterapię (z intencją wyleczenia) stosuje się u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania, a także we wczesnych stadiach (I i II stopień) u chorych, których nie można zakwalifikować do resekcji płucnej z przyczyn medycznych lub z powodu braku zgody na operację.

Jedną z metod zmierzających do poprawy wyników leczenia w stadium miejscowego zaawansowania jest skojarzenie radioterapii i chemioterapii. Celem tej strategii jest zwiększenie miejscowego efektu napromieniania oraz obniżenie ryzyka rozsiewu krwiopochodnego.

Rak drobnokomórkowy

Wskazania do chirurgicznego leczenia drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) są bardzo ograniczone i dotyczą wybranych chorych we wczesnych stadiach choroby, a wycięcie mięszu płucnego zawsze powinno być uzupełnione chemioterapią. W szczególnych sytuacjach resztkowe zmiany nowotworowe mogą być poddane resekcji po zakończonym leczeniu systemowym. W pozostałych przypadkach leczenie chirurgiczne można stosować jedynie w ramach badań klinicznych.

Leczenie chorych na SCLC w stadium ograniczonym w zależności od charakterystyki chorego i nowotworu obejmuje chemioradioterapię lub radioterapię. W obu sytuacjach zaleca się schemat chemioterapii zawierający cisplatynę i etopozyd. W przypadku kojarzenia radioterapii i chemioterapii zalecane jest jednoczesne stosowanie obu metod. Do chemioradioterapii – zwłaszcza jednoczesnej – należy kwalifikować chorych w dobrym stanie sprawności i z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Skojarzenie cisplatyny i etopozydu jest również najczęstszym schematem stosowanym u chorych w stadium rozsianym. W przypadku progresji choroby po pierwotnym leczeniu należy rozważyć ponowne zastosowania

pierwszorazowej chemioterapii, chemioterapii drugiej linii, paliatywnej radioterapii lub objawowego postępowania.

Źródło: Jassem 2009

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według eksperta nowotwór złośliwy oskrzela i płuca prowadzi do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy (trwałej albo przejściowej, całkowitej albo częściowej), przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia (trwałego albo przejściowego).

Źródło: stanowisko eksperta prof. Macieja Krzakowskiego

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Przegląd literatury oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej ewerolimus nie jest stosowany w postępowaniu terapeutycznym raka oskrzela i płuc. Równocześnie, brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dostarczających bezpośredniego porównania monoterapii ewerolimusem z aktywnym komparatorem.

Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla ewerolimusu w leczeniu chorych na złośliwy nowotwór oskrzeli i płuc jest niemożliwe.

Poza tym, należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

W Polsce istnieje program lekowy „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (icd-10 c 34)”, jednakże nie można powiedzieć iż substancje w nim stosowane są odpowiednimi komparatorami dla ewerolimusu stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej. W ramach tego programu finansowane jest leczenie trzema substancjami: pemetreksed, gefitynib, erlotynib. W tabeli poniżej przedstawiono podstawowe informacje o produktach leczniczych zawierających ww. substancje.

Tabela 3. Charakterystyka produktów leczniczych zawierających substancje lecznicze finansowane w ramach programu lekowego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (icd-10 c 34)”

	Alimta	Iressa	Tarceva
Kod ATC	L01BA04	L01XE02	L01XX34
Grupa farmakoterapeutyczna	analogi kwasu foliowego	inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej	leki przeciwnowotworowe
Substancja chemiczna	Pemetreksed	Gefityn b	Erlotynib
Postać farmaceutyczna	proszek do przygotowania koncentratu do sporządzania roztworu do wstrzykiwań	Tabletki powlekane (tabletki). Brązowe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki z wytłoczonym napisem „IRESSA 250” na jednej stronie tabletki, druga strona gładka.	Tabletki powlekane Okrągłe, dwuwypukłe tabletki barwy białej lub żółtawej, z umieszczonym po jednej stronie nadrukiem „Tarceva 250” i logo w kolorze brązowożółtym.
Zarejestrowane wskazania	Preparat ALIMTA w skojarzeniu z cisplatyną jest przeznaczony do stosowania u nieleczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z nieoperacyjnym złośliwym międzybłoniakiem opłucnej. Preparat ALIMTA jest przeznaczony do stosowania w monoterapii u leczonych wcześniej chemioterapią pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami.	Produkt IRESSA jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NDRP), miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, z aktywną mutacją EGFR-TK.	Preparat Tarceva jest wskazany w leczeniu pacjentów z miejscowo zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca lub niedrobnokomórkowym rakiem płuca z przerzutami, u których doszło do niepowodzenia leczenia po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednego schematu chemioterapii.
Dawkowanie w niedrobnokomórkowym raku płuca	W przypadku niedrobnokomórkowego raka płuca zalecana dawka preparatu ALIMTA wynosi 500 mg/m ² pc. Preparat należy podawać we wlewie dożylnym w	Zalecana dawka to 250 mg (jedna tabletki) raz na dobę. W przypadku pominięcia dawki produktu,	Leczenie preparatem Tarceva powinno być nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków

	Alimta	Iressa	Tarceva
	ciągu 10 minut w pierwszym dniu każdego 21-dniowego cyklu leczenia.	powinna ona zostać zażyta tak szybko jak pacjent sobie o tym przypomni. Jeśli czas do zastosowania następnej dawki jest krótszy niż 12 godzin, pacjent nie powinien zażywać pominiętej dawki. Pacjent nie powinien zażywać podwójnej dawki (w tym samym czasie) w celu uzupełnienia pominiętej dawki.	przeciwnowotworowych. Zalecana dawka dobową preparatu Tarceva wynosi 150 mg i powinna być przyjmowana co najmniej jedną godzinę przed posiłkiem lub co najmniej dwie godziny po posiłku. Jeżeli konieczna jest modyfikacja dawki, należy ją zmniejszać stopniowo po 50 mg. Preparat Tarceva jest dostępny w dawkach 25 mg, 100 mg i 150 mg. W przypadku jednoczesnego stosowania substratów i leków wpływających na CYP3A4 może być konieczna modyfikacja dawki.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA i FDA	EMA: 20.09.2004 FDA: 02.07.2009	EMA: 24.06.2009 FDA: 17.06.2005	EMA: 19.09.2005 FDA: 18.11.2004
Informacje dotyczące mechanizmu działania	W badaniach in vitro wykazano, że wielokierunkowe działanie pemetreksedu polega na hamowaniu syntazy tymidylowej (TS), reduktazy dihydrofolanowej (DHFR) i formylotransferazy rybonukleotydu 11 glicynamidowego (GARFT), czyli podstawowych enzymów wykorzystujących folany uczestniczących w biosyntezie de novo nukleotydów tymidynowych i purynowych. Transport pemetreksedu do wnętrza komórek odbywa się z udziałem systemu nośnika zredukowanych folanów i białka błonowego wiążącego folany. W komórce pemetreksed jest szybko i wydajnie przekształcany w poliglutaminy przez enzym syntetazę folylpoliglutaminianową. Poliglutaminy pozostają we wnętrzu komórki i wykazują jeszcze silniejsze działanie hamujące TS i GARFT. Proces poliglutaminizacji, którego intensywność zależy od czasu i stężenia, zachodzi w komórkach nowotworowych oraz w mniejszym stopniu w prawidłowych tkankach organizmu. Metabolity powstające w wyniku poliglutaminizacji charakteryzują się przedłużonym okresem półtrwania wewnątrz komórki, co warunkuje dłuższe działanie leku w komórkach nowotworów złośliwych.	Naskórkowy czynnik wzrostu (ang. Epidermal Growth Factor EGF) i jego receptor (ang. Epidermal Growth Factor Receptor EGFR [HER1; ErbB1]) zostały zidentyfikowane jako główne czynniki odpowiedzialne za proces wzrostu i podziału w komórkach prawidłowych i nowotworowych. Aktywująca mutacja EGFR w komórce nowotworowej jest ważnym czynnikiem pobudzającym wzrost komórki, blokującym apoptozę, zwiększającym produkcję czynników angiogenezy i ułatwiającym proces powstawania przerzutów.	Mechanizm działania leku polega na hamowaniu aktywności białka nazywanego receptorem naskórkowego czynnika wzrostu. Białko to bierze udział w procesie wzrostu rozprzestrzeniania się komórek nowotworowych.
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	Nadwrażliwość na pemetreksed lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Kobiety leczone pemetreksedem muszą zaprzestać karmienia piersią. Jednoczesne podanie szczepionki przeciwko żółtej gorączce.	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, karmienie piersią.	Ciężka nadwrażliwość na erlotyn b lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Źródło: ChPL Alimta, ChPL Iressa, ChPL Tarceva

2.2.2. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba zachorowań została oraz liczba zgonów wg Krajowego Rejestru Nowotworów podana została w rozdziale 2.1.

W tabeli poniżej podano liczbę pacjentów z rozpoznaniem C34 otrzymaną od NFZ.

Tabela 4: Liczba pacjentów z rozpoznaniem C34 w latach 2011-2014.

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2011	67 863
2012	69 415
2013	70 389
2014	42 436

Źródło: korespondencja NFZ

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Tabela 5. Daty rejestracji produktów leczniczych zawierających ewerolimus.

Produkt leczniczy	Data pierwszej rejestracji
Afinitor	03 sierpnia 2009
Votubia	02 wrzesień 2011
Certican	17 stycznia 2005

Źródło: ChPL Afinitor, ChPL Fotubia, ChPL Certican

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Tabela 6. Wskazania zarejestrowane produktów leczniczych zawierających ewerolimus.

Produkt leczniczy	Wskazania zarejestrowane
Afinitor	<u>Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych</u> Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy. <u>Nowotwory neuroendokrynne trzustki</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. <u>Rak nerkowokomórkowy</u> Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).
Votubia	<u>Naczyniakomięśniakottuszczak nerki związany ze stwardnieniem guzowatym (ang. TSC)</u> Produkt leczniczy Fotubia jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakottuszczakiem nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wiekość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego. Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakottuszczaka. <u>Gwiaździatek podwyżściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC)</u> Produkt leczniczy Fotubia jest wskazany w leczeniu pacjentów z gwiaździatekiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym (ang. SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC), którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego. Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana.
Certican	Certican jest wskazany do stosowania w profilaktyce odrzucania przeszczepionego narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerki lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucania. Certican należy stosować w skojarzeniu z cyklosporyną w m kroemulsji i kortykosteroidami.

Źródło: ChPL Afinitor, ChPL Fotubia, ChPL Certican

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Wnioskowane wskazanie dotyczy rozpoznania zakwalifikowanego do kodu ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dotychczas ewerolimus w ocenianym wskazaniu nie był przedmiotem oceny Agencji.

2.3.2. Komparatory

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 – Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	U chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca stosowane są: <ul style="list-style-type: none">leczenie chirurgiczne;radioterapia;chemioterapia (leki cytotoksyczne);inhibitory tyrozynowych kinaz EGFR (erlotynib i gefitynib).	Nie dotyczy – finansowanie ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca nie jest uzasadnione	Nie dotyczy – finansowanie ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca nie jest uzasadnione	Skuteczność metod wymienionych (w kolumnie drugiej – przypis AOTM) jest różna w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu.	W zależności od stopnia zaawansowania nowotworu (I i II – leczenie chirurgiczne, III – leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia i/lub chemioterapia, IV – chemioterapia lub inhibitory tyrozynowej kinazy EGFR).

Źródło: stanowisko eksperta prof. Macieja Krzakowskiego

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

Poniżej opisanostanowiska i rekomendacje wydane dla ocenianego wskazania.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych [opracowanie własne na podstawie strony AOTM].

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 124/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r. Rekomendacja nr 110/2014 z dnia 28 kwietnia 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznaje, że doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest znacząco mniej kardiotoksyczna od samej doksorubicyny, jej stosowanie nie zmienia przeżycia całkowitego, ale jej zastosowanie w ocenianych wskazaniach nie znajduje oparcia w dedykowanych badaniach klinicznych. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.9 oraz C49.2</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie wnioskowanej technologii nie jest zasadne, z uwagi na brak dowodów naukowych dla skuteczności klinicznej stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C34.9 (nowotwór złośliwy: oskrzele lub płuco, nieokreślone) oraz C49.2 (nowotwór złośliwy: tkanka łączna i tkanka miękka kończyny dolnej łącznie z biodrem). Nie odnaleziono także wytycznych praktyki klinicznej i rekomendacji refundacyjnych, które bezpośrednio odnoszą się do zastosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianych wskazaniach.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 99/2014 z dnia 24 marca 2014 r. Rekomendacja nr 87/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie: Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się też eksperci. Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Również żadna z rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C34.8 (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca), realizowanej w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Zastosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu nie znajduje uzasadnienia w badaniach klinicznych, na co powołują się także eksperci. Przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Żadna z odnalezionych rekomendacji dotyczących leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) lub drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 49/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Rekomendacja nr 45/2014 z dnia 10 lutego 2014 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniu klinicznym PEC-oma, w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, dla którego nie określono kodu ICD-10.</p> <p>Uzasadnienie: W wyniku przeprowadzonego przeglądu opublikowanych opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych nie odnaleziono informacji odnoszących się wprost do oceny skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie sirolimusu we wskazaniach: nowotwory złośliwe: oskrzele lub płuco (nie określone) (C34.9), nowotwory złośliwe: zmiana przekraczająca granicę przestrzeni zaotrzewnowej i otrzewnej (C48), nowotwory złośliwe: przestrzeń zaotrzewnowa (C48.0), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49), nowotwory złośliwe: tkanka łączna i tkanka miękka klatki piersiowej (C49.3), nowotwory złośliwe tkanka łączna i tkanka miękka (nie określone) (C49.9), jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu z epitelioidalnych komórek przynaczninowych (PEC-oma), jako świadczenia realizowanego w ramach chemioterapii niestandardowej.</p> <p>Zdaniem Prezesa, finansowanie ze środków publicznych sirolimusu we wskazaniach, bez jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu (PEC-oma) jest nieuzasadnione.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną sirolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	<p>ocenianej technologii w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9. Brak jest informacji odnoszących się do zastosowań sirolimusu w nowotworze płuca/oskrzela, nieokreślonym.</p>	<p>opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sirolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C34.9, C48, C48.0, C49, C49.3, C49.9, jedynie pod warunkiem jednoczesnego rozpoznania klinicznego nowotworu PEC-oma, realizowanego w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.</p> <p>W odniesieniu do stosowania sirolimusu w jednym z podtypów MTM, rzadko występującym nowotworze z epithelioidalnych komórek przynajmniej (PEC-oma), odnaleziono dane wskazujące na skuteczność sirolimusu w tych stanach klinicznych.</p> <p>Dla nowotworu z epithelioidalnych komórek przynajmniej (PEC-oma) brak jest przypisanego kodu ICD-10, dlatego potencjalnie może być kwalifikowany do różnych kodów rozpoznania – w tym ocenianych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 21 października 2013 r. Rekomendacja nr 147/2013 z dnia 21 października 2013 r</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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 zgody 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><u>Uzasadnienie:</u> 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><u>Zalecenia:</u> 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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTATATE+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 222/2013 z dnia 21 października 2013 r. Rekomendacja nr 146/2013 z dnia 21 października 2013 r</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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><u>Uzasadnienie:</u> 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+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</p>	<p><u>Zalecenia:</u> 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><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTATATE+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>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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	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.	okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby. Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p> <p>Rekomendacja nr 130/2013 z dnia 23 września 2013 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „podanie streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: ICD10: C15.9; ICD10: C16.9; ICD10: C18.9; ICD10: C34.3”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane z piśmiennictwa dotyczące zastosowania streptozocyny w nowotworach neuroendokrynnych przełyku, żołądka, okrężnicy lub płuca (nowotworom tym odpowiada kody ICD10: C15.9; C16.9; C18.9; C34.3, obejmujące także inne niż neuroendokrynnego typu mikroskopowe guzy) są bardzo skąpe, głównie z uwagi na rzadkość występowania tych schorzeń. Dostępne doniesienia wskazują jednak, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w omawianych przypadkach niezadowalający odsetek odpowiedzi i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Lek nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (European Medicine Agency ani w Urzędzie Rejestracji Produktów Leczniczych w Polsce. Alternatywę dla stosowania streptozocyny stanowią mogą w omawianych wskazaniach schematy chemioterapii oparte o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania streptozocyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przełyk, nie określony (ICD10: C15.9); żołądek, nie określony (ICD10: C16.9); okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9); płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dane, uzyskane z nielicznego piśmiennictwa, dotyczące zastosowania streptozocyny w ocenianych wskazaniach nie potwierdzają jej skuteczności. Dostępne doniesienia wskazują, że streptozocyna stosowana samodzielnie lub w skojarzeniu z innymi cytostatykami wykazuje w tych wskazaniach niezadowalający odsetek odpowiedzi na leczenie i nie ma istotnego wpływu na czas przeżycia chorych. Dodatkowo dostępne są alternatywne terapie do stosowania streptozocyny, w postaci schematów chemioterapii opartych o inne cytostatyki lub paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja, embolizacja, radioterapia, a w przypadku guzów wykazujących zróżnicowanie (G1, G2) również analogi somatostatyny, leczenie radioizotopowe lub interferon alfa).</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.</p> <p>Rekomendacja nr 38/2011</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty koocowe lepiej niż aktualnie stosowane technologie. Jest również nieefektywna kosztowo. Z tego powodu świadczenie nie powinno być finansowane jako świadczenie gwarantowane. W II linii leczenia u chorych z mutacją aktywującą EGFR bardziej efektywny kosztowo jest erlotynib.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefityn b (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” w II linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego. Niewspółmiernie wysoki koszt leczenia gefitynibem nie jest uzasadniony wynikami badań klinicznych, będących podstawą rejestracji przedmiotowej substancji czynnej we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca. W porównaniu do skuteczności leczenia karboplatiną/paklitaksellem oraz docetaksellem brak jest różnic, bądź są one niewielkie (na korzyść gefitynibu wyłącznie u pacjentów z mutacją EGFR) w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim jest czas przeżycia wolny od progresji. Dodatkowo dostępne badania dotyczą innej populacji chorych, o innej sprawności, nie ustalono również kryterium typu histologicznego gruczolakoraka, który miałby być leczony gefitynibem.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 48/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego gefitynib (Iressa®)” w I linii leczenia jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 37/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>„Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®)” powinno zostać zakwalifikowane jako świadczenie gwarantowane w ramach proponowanego programu terapeutycznego. W ściśle określonej populacji pacjentów, u których występuje aktywująca mutacja EGFR, gefityn b wykazuje udowodnioną przewagę, nad do tej pory stosowaną terapią, pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie. Dodatkowo stosowanie gefitynibu wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi. Świadczenie powinno zostać zakwalifikowane ty ko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.</p>	<p>wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa®) w I linii leczenia” jako świadczenia gwarantowanego. Gefitynib jest nowatorskim lekiem stosowanym w leczeniu celowanym w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. Terapia ta skierowana jest do wąskiej populacji chorych, a czynnikiem predykcyjnym stosowania leku jest diagnostycznie potwierdzona obecność mutacji genu EGFR. U pacjentów z mutacją EGFR gefityn b wykazuje wyższą skuteczność pod względem czasu do progresji choroby oraz odpowiedzi na leczenie, a jego stosowanie wiąże się z mniejszymi działaniami niepożądanymi niż terapie wykorzystujące schematy dwulekowe. Ponadto, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, Prezes Agencji podkreśla, iż badanie diagnostyczne identyfikujące mutację aktywującą EGFR powinno być finansowane przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotyn b” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotyn bu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywującą mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotyn b)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym (z aktywującą mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan tak zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego. Równocześnie Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR).</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011r. Rekomendacja nr 35/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w terapii podtrzymującej) z wykazu świadczeń gwarantowanych. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doбором chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją, jednakże, zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „terapia podtrzymująca w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż pemetreksed w omawianym wskazaniu nie powinien być finansowany. W kluczowym i jedynym istotnym dla rozpatrywanego zagadnienia opublikowanym badaniu z losowym doбором chorych porównywano pemetreksed w leczeniu podtrzymującym z najlepszym leczeniem wspomagającym. Istnieją jednakże zastrzeżenia wobec takiego schematu badania, gdyż nie pozwala on odnieść się do najbardziej istotnego klinicznie problemu, jakim jest porównanie pemetreksedu w leczeniu podtrzymującym z pemetreksedem stosowanym, jako II linia leczenia (przy progresji choroby po leczeniu I linii). Leczenie podtrzymujące u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z zastosowaniem pemetreksedu jest więc przedmiotem wielu kontrowersji. Polska Unia Onkologii w rekomendacji z 2009 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja Polskiego Towarzystwa</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
	roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja PTO zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.	Onkologicznego zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011r. Rekomendacja nr 34/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej w proponowanym terapeutycznym programie zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup badania RCT porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetaksel w II linii leczenia w podgrupie chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano, natomiast, takiego zysku w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Uzasadnia to zastosowanie leku w podgrupie chorych, którą określa program terapeutyczny. Wykazano też lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki) w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksel. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pmetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu nowych propozycji cenowych leku, w porównaniu z efektywnością kosztową ocenianą w oparciu o aktualne ceny produktu.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż produkt leczniczy pemetreksed w II linii leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, w podgrupie chorych zdefiniowanej zgodnie z wnioskowanym programem zdrowotnym, jest opcją bardziej wartościową klinicznie w porównaniu do komparatorów. Analiza podgrup randomizowanego badania klinicznego (RCT) porównującego docetaksel do pemetreksedu wykazała, że pemetreksed nieznacznie poprawia przeżycia w porównaniu z docetaksel w II linii leczenia w subpopulacji chorych z rakiem gruczołowym i wielkokomórkowym. Nie wykazano natomiast takiego efektu w podgrupie chorych na raka płaskonabłonkowego. Wykazano również lepszą tolerancję hematologiczną w grupie chorych leczonych pemetreksedem (mniej neutropenii 4 stopnia i mniej epizodów gorączki), w porównaniu z chorymi leczonymi docetaksel. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu propozycji cenowych przyjętych przez Ministra Zdrowia w dniu wydania niniejszej rekomendacji.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011r. Rekomendacja nr 33/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta®)” (w pierwszej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej finansowanie produktu leczniczego pemetreksed w cenie zaproponowanej przez producenta, w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ, spowoduje poprawę efektywności kosztowej leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca tym preparatem, nie sprowadzając jej jednak poniżej progu dla technologii efektywnych kosztowo. Za finansowaniem przemawia, przede wszystkim, utrwalone miejsce pemetreksedu stosowanego w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wielkokomórkowym lub gruczolakorakiem w wielu rekomendacjach klinicznych i związane z tym oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, poprzez usunięcie produktu leczniczego pemetreksed z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego „leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż po uwzględnieniu nowej, zaproponowanej przez producenta ceny produktu leczniczego pemetreksed, zasadne jest finansowanie świadczenia opieki zdrowotnej „pierwsza linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”, w ramach programu zdrowotnego finansowanego przez Narodowy Fundusz Zdrowia. Zmiana warunków cenowych spowodowała, iż stosowanie pemetreksedu w połączeniu z cisplatyną w I linii leczenia zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) jest efektywne i użyteczne kosztowo w NDRP wie kokomórkowym (w porównaniu do schematu gemcytabina z cisplatyną), a w populacji z NDRP gruczołowym wartość ICER zbliżyła się do przyjętego progu opłacalności. Ponadto, rekomendacje kliniczne wskazują, iż pemetreksed jest interwencją stosowaną w I linii leczenia chorych z histologicznie potwierdzonym NDRP wie kokomórkowym lub gruczolakorakiem o ugruntowanej pozycji i umieszczenie go w programie terapeutycznym spełni oczekiwania środowiska onkologicznego w Polsce.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 43/2011 z dnia 9 czerwca 2011r. Rekomendacja nr 32/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej korzyść kliniczna ze stosowania docetakselu w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca jest dość dobrze udokumentowana. Rozpatrywana terapia jest zalecana przez wszystkie ważne organizacje onkologiczne i finansowana w wielu krajach. Na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych wskazują również wnioski z oceny opłacalności. Lek ten ma jednak dużo działań niepożądanych a jego finansowanie – podobnie jak innych terapii stosowanych w leczeniu raka płuca - wiąże się ze znacznymi wydatkami z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia, dlatego, w ocenie Rady, celowe jest przeniesienie tej substancji czynnej do programu zdrowotnego.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w II linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” w drugiej linii leczenia poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. Docetaxel jest skuteczny w leczeniu II linii pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca. Również wnioski z analizy kosztowej leku wskazują na zasadność utrzymania finansowania tego świadczenia ze środków publicznych. Kluczowe organizacje onkologiczne zalecają stosowanie docetakselu w terapii, jest on również finansowany w wielu krajach. Ze względu na konieczność monitorowania działań niepożądanych oraz na znaczne wydatki z budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia związane ze stosowaniem leku, substancja czynna powinna zostać przeniesiona do programu zdrowotnego.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011r. Rekomendacja nr 31/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia) z wykazu świadczeń gwarantowanych.</p> <p>Uzasadnienie: W opinii Rady Konsultacyjnej wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Przy podobnej lub nieznacznie większej skuteczności, docetaxel powoduje znacznie więcej działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” w I linii leczenia.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji przychylił się do stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż wyniki dotychczasowych badań z losowym doбором chorych nie potwierdzają zasadniczej, klinicznie istotnej przewagi schematów leczenia z udziałem docetakselu nad innymi dostępnymi terapiami, stosowanymi w I linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP). Ponadto docetaxel powoduje wystąpienie poważnych działań niepożądanych, zwłaszcza neutropenii, predysponującej do infekcji i niejednokrotnie stanowiącej zagrożenie dla życia. Wyniki analiz ekonomicznych wskazują również, że utrzymanie finansowania docetakselu w I linii NDRP nie jest opłacalne z perspektywy płatnika publicznego.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r. Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 20 grudnia 2010 r.</p>	<p>Zalecenia: Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).</p> <p>Uzasadnienie: Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>	<p>Zalecenia: Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, która opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatiną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego nie drobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę tych analiz, uznała za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab)”, przychyliła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP/RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r. Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 7 września 2010 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (AlimtaR)” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka płucnej). Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu, zaś w innym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie:</u> Radzie przedstawiono dane dotyczące stosowania pemetreksedu jedynie w II rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu nie drobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego. <u>Uzasadnienie:</u> (...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego. Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.</p>
<p>Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 29/09/2008 z dnia 30 czerwca 2008 r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych erlotynibu (Tarceva®) w leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC) w stadium III/IV, po niepowodzeniu co najmniej jednego programu chemioterapii oraz w szczególności rekomenduje nieumieszczanie tego preparatu w wykazach leków refundowanych. <u>Uzasadnienie:</u> Dane dotyczące stosowania erlotynibu we wnioskowanym wskazaniu pochodzą z jednej próby klinicznej (badanie Shepherd 2005), w której wykazano niewielkie wydłużenie mediany przeżycia (dwa miesiące). Uzyskanie takiego efektu klinicznego wiązałoby się z bardzo dużymi nakładami (koszt dodatkowego roku życia ok. 270 tys. zł, koszt dodatkowego roku życia w pełnej jakości ok. 630 tys. zł), zdecydowanie przekraczającymi akceptowalny próg opłacalności rekomendowany przez WHO.</p>	<p>-</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/bip/> (data dostępu 24.07.2014 r.)

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowiska do 5 ekspertów. Czoro z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi).

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ewerolimusu we wskazaniu: C34

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski	Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu stosowanego w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca nie jest uzasadnione, ponieważ dotychczas nie udowodniono wartości wymienionego leku w przedmiotowym wskazaniu.	W piśmiennictwie nie ma wiarygodnych pod względem naukowym dowodów, które mogłyby stanowić uzasadnienie dla stosowania ewerolimusu w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca. Ewerolimus ma naukowo potwierdzoną wartość w leczeniu chorych na neuroendokrynne nowotwory trzustki, ale przenoszenie wspomnianych obserwacji na nowotwory oskrzela i płuca z cechami neuroendokrynności nie jest uzasadnione (mogę przypuszczać, że ewerolimus próbowano w Polsce stosować – w ramach tzw. niestandardowej chemioterapii – u chorych na neuroendokrynne nowotwory układu oddechowego).	Finansowanie z publicznych środków ewerolimusu stosowanego w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe oskrzela i płuca nie jest uzasadnione.

Źródło: stanowisko eksperta prof. Macieja Krzakowskiego

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 14. i 15.07.2014 r. przeszukano medyczne bazy danych, strony towarzystw, organizacji i agencji HTA w celu odnalezienia wytycznych postępowania klinicznego w nowotworze złośliwym oskrzela i płuca w których rekomendowane było leczenie ewerolimusem:

- PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Embase <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com
- National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE): <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ): <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- Royal Australian College of General Practitioner (RACGP): <http://www.racgp.org.au/>
- Swedish National Board of Health and Welfare: <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI): <https://www.icsi.org/>
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>
- Läkemedelsverket: <http://www.lakemedelsverket.se/>

Przejrzano także strony organizacji zajmujących się nowotworami i nowotworami neuroendokrynnymi:

- European Society for Medical Oncology (ESMO): <http://www.esmo.org/Guidelines-Practice/Clinical-Practice-Guidelines>
- European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS): http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html&OPEN=menu,14
- North American NeuroEndocrine Tumor Society (NANETS): <http://www.nanets.net/research/nanets-guidelines>
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN): http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- American Society of Clinical Oncology ASCO: <http://www.asco.org/quality-guidelines/guidelines>

Dodatkowo przeszukano: Prescrire <http://www.prescrire.org/fr/>, www.english.prescrire.org oraz skorzystano z przeglądarki <https://www.google.pl/>

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe, takie jak: „lung cancer”, „neuroendocrine tumors”, „everolimus” lub ich polskie, francuskie oraz szwedzkie odpowiedniki.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z nowotworem płuc i oskrzeli [opracowanie własne].

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwzględnienie ewerolimusu w wytycznych
Wielka Brytania	NICE, 2011	<p>NSCLC: Chemioterapię stosuje się u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuc w stopniu III lub IV i o dobrym stanie sprawności, aby poprawić czas przeżycia, kontrolę choroby oraz jakość życia. Chemioterapia w zaawansowanym NSCLC powinno być skojarzenie leków trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina) ze związkami platyny (karboplatyna lub cisplatyna).</p> <p>SCLC: U pacjentów z drobnokomórkowym rakiem płuc stosuje się 4 do 6 cykli chemioterapii skojarzonej opartej o cysplatynę. W przypadku zaawansowanego stadium SCLC zalecane jest stosowanie chemioterapii opartej o związki platyny, jeśli pacjenci są wystarczająco sprawni.</p>	NIE
Polska	PUO, 2013	<p>NSCLC: Podstawą postępowania terapeutycznego w NSCLC jest leczenie operacyjne, w postaci częściowej lub całkowitej resekcji guza, którą przeprowadza się w najszybszym możliwym czasie u wszystkich pacjentów w stadium I lub II, kwalifikujących się do zabiegu. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji, zalecana jest radioterapia. Chemioterapia w tych stadiach jest natomiast rekomendowana bardzo rzadko. Kliniczne uzasadnienie ma stosowanie chemioterapii w stopniach II i IIIA zaawansowania choroby, jako chemioterapii pooperacyjnej, podczas której zaleca się leczenie cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina. Chemioterapia przedoperacyjna ma zastosowanie jedynie wśród chorych w stopniu IIIA za pomocą cisplatyny skojarzonej z winorelbina, gemcytabiną, paklitaksem lub docetaksem.</p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W IV stopniu zaawansowania nowotworu, w zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Chemioterapia oparta jest na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetaksem, paklitaksem lub pemetreksesem. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p>SCLC: W przeciwieństwie do NSCLC, w leczeniu SCLC podstawą jest chemioterapia. Schematem z wyboru stosowanym jako pierwotne leczenie SCLC jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu, natomiast rzadziej stosowany i mniej skuteczny jest schemat leczenia zawierający cyklofosfamid, doksorubicynę (konwencjonalną) oraz winkrystynę (CAV) lub etopozyd. Jednocześnie podkreśla się, że terapia oparta na antracyklinach nie jest zalecana dla osób z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z radioterapią klatki piersiowej.</p> <p>Leczenie chorych z nawrotem SCLC po wcześniejszej chemioterapii lub radiochemioterapii zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem SCLC po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub czas jej trwania nie przekraczał 3 miesięcy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii (np. schematu CAV po wcześniejszym stosowaniu schematu platyny-etopozyd) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii. W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (chemioterapia lub radioterapia) należy uzależniać od stanu chorych, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych.</p>	NIE
Szkocja	SIGN, 2014	<p>NSCLC: Pierwsza linia monoterapii inhibitorów kinazy tyrozynowej powinna być stosowana u pacjentów z zaawansowanym niedrobnokomórkowym rakiem płuca, u których występuje mutacja EGFR. Dodawanie systemowej chemioterapii nie powinno być stosowane.</p> <p>Pacjenci z zaawansowanym NSCLC o stanie sprawności 0-1, mają przeważnie niepłaskonabłonkowy NSCLC oraz negatywną mutację EGFR powinni być leczeni skojarzoną terapią systemową z cysplatyną oraz pemetreksesem.</p> <p>Dla wszystkich pozostałych pacjentów z NSCLC zalecana jest skojarzona terapia systemowa z cysplatyną lub karboplatyną oraz lekiem trzeciej generacji (docetaksel, gemcytabina, paklitaksel lub winorelbina).</p> <p>Skojarzona terapia systemowa ze związkami platyny powinna być podawana w czterech cyklach. Nie jest rekomendowane aby terapia wykraczała poza sześć cykli.</p> <p>W drugiej linii monoterapii systemowej powinno być rozważone leczenie docetaksem lub erlotynibem dla pacjentów o stanie sprawności 0-2, nawracającym NSCLC, którzy byli wcześniej leczeni w pierwszej linii systemową terapią przeciwnowotworową oraz leczenie pemetreksesem dla pacjentów z zaawansowanym niepłaskonabłonkowym NSCLC, którzy byli wcześniej leczeni w pierwszej linii systemową terapią przeciwnowotworową.</p> <p>Dla pacjentów po operacji o dobrej sprawności (PS 0-1), którym został całkowicie wycięty NSCLC (stadia II-IIIa) zalecana jest oparta na platynie pooperacyjna przeciwnowotworowa terapia systemowa.</p> <p>SCLC: Skojarzona dożylna przeciwnowotworowa terapia systemowa powinna być rozważona u chorych z SCLC powyżej 70 roku życia o stanie sprawności 0-2. Schemat zawierający związek platyny oraz etopozyd jest zalecany w pierwszej linii leczenia SCLC.</p>	NIE

Australia	NHMRC, 2004	<p>NSCLC: Chemioterapia jest zalecana dla pacjentów z zaawansowanym NSCLC, którzy mają dobry stan sprawności (ECOG \leq 2) i ich zdrowie pozwala na to. Skojarzona chemioterapia jest preferowana nad monoterapią u pacjentów z zaawansowanym NSCLC. U pacjentów, u których skojarzona chemioterapia jest przeciwwskazana, monoterapia jednym z leków nowej generacji (taksanem, gemcytabiną lub winorelbina) jest zalecana. Aktualnie żaden ze schematów chemioterapii nie może być rekomendowany nad innym. Bazując na aktualnie dostępnych badaniach, różne terapię skojarzone związków platyny z lekami nowej generacji są uzasadnione dla pacjentów o stanie sprawności 0 lub 1.</p> <p>Używanie skojarzenie 3 lub więcej leków i użycie skojarzeń bezpłatynowych wymagają dalszych badań przed wprowadzeniem do praktyki klinicznej.</p> <p>SCLC: Schematy zawierające platynę są lepsze pod względem wydłużenia czasu przeżycia w stosunku do innych schematów. W przypadku pacjentów z SCLC na wczesnym stadium, przy stosowaniu wraz z naświetleniem klatki piersiowej, nie ma dowodów na to, że jakiegokolwiek skojarzenie jest lepsze od skojarzonej terapii cisplatyny i etopozydu. U pacjentów, którzy w pierwszej linii byli leczeni związkiem platyny i etopozydem, odpowiednim schematem drugiej linii jest terapia skojarzona zawierająca cyklofosfamid, doksorubicynę oraz winkrystynę lub monoterapia topotekaniem. Te schematy mają podobną skuteczność.</p>	NIE
USA	NCCN, 2013	<p>NSCLC: W przypadku chemioterapii zalecane są schematy oparte na cysplatynie w skojarzeniu z winorelbina, etopozydem, winblastyną, gemcytabiną, docetakselem lub pemetrekselem. Dla pacjentów cierpiących również na inne choroby lub osób, które nie tolerują cysplatyny zaleca się terapię skojarzoną z paklitakselu oraz karboplatyny.</p>	NIE
USA	NCCN, 2014	<p>SCLC: W przypadku drobnokomórkowego raka płuc zalecane są schematy chemioterapii, w których skojarzony jest związek platyny (cysplatyna lub karboplatyna) z etopozydem lub irinotekaniem. W przypadku guzów neuroendokrynnych płuc zalecane jest leczenie terapią skojarzoną złożoną z cysplatyny oraz etopozydu. W stadium IIIB (T4 związane z guzem z obecnością innych odrębnych ognisk raka w innym płacie tego samego płuca) zalecana jest terapia systemowa, która może być terapią skojarzoną cysplatyny oraz etopozydu lub monoterapią temozolmidem, sunitynibem lub ewerolimusem.</p>	<p>W przypadku drobnokomórkowego raka płuc w stopniu III B (T4 związane z guzem z obecnością innych odrębnych ognisk raka w innym płacie tego samego płuca) oraz w stopniu IV ewerolimus jest jedną z alternatyw.</p>
Niemcy	AWMF, 2010	<p>NSCLC: W przypadku chemioterapii w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuc zalecana jest terapia skojarzona oparta o cisplatynę.</p> <p>SCLC: U pacjentów cierpiących na drobnokomórkowego raka płuc po operacji zalecana jest terapia skojarzona złożona z cysplatyny oraz etopozydu. Taka terapia jest również zalecana jako chemioterapia pierwszego rzutu.</p>	NIE
Kanada	CCO, 2014	<p>NSCLC: W chemioterapii zalecane są schematy oparte o cysplatynę.</p>	NIE
Kanada	CCO, 2013	<p>SCLC: W przypadku dorosłych pacjentów cierpiących na drobnokomórkowego raka płuc we wczesnym stadium rozwoju, którzy wcześniej byli leczeni przynajmniej dwoma sposobami z leczenia chirurgicznego, radioterapii oraz chemioterapii zalecane jest stosowanie terapii skojarzonej etopozydu oraz cysplatyny.</p>	NIE
Szwecja	Socialstyrelsen, 2011	<p>NSCLC: Po operacji całkowitego usunięcia guzów w przypadku pacjentów cierpiących na niedrobnokomórkowy rak płuc w stadium IA lub IB zalecana jest chemioterapia. W przypadku nieuleczalnego niedrobnokomórkowego raka płuc w stadium IIIB-IV (nie dotyczy raka płaskonabłonkowego) dla pacjentów z poziomem sprawności 0-1 zalecana jest paliatywna chemioterapia pierwszej linii z dodatkiem bewacyzumabu lub leczenie skojarzone pierwszej linii za pomocą cysplatyny oraz pemetreksedu. Przy nieuleczalnym gruczaloraku płuc, dla pacjentów z poziomem sprawności 0-2 i aktywna mutacja EGFR zalecane jest leczenie w pierwszej linii gefitynibem. Dla pacjentów ze stabilną chorobą w stadium IIIB-IV po zakończeniu podstawowej chemioterapii opartej na platynie o stanie sprawności 0-1 zalecane jest leczenie podtrzymujące erlotynibem, a jeśli w podstawowej chemioterapii nie był używany pemetrekselem, to leczenie podtrzymujące pemetrekselem. Przy NSCLC (niepłaskonabłonkowym) z nawrotem lub progresją po wcześniejszej chemioterapii i poziomie sprawności 0-2 zalecane jest leczenie pemetrekselem, a przy poziomie sprawności 0-3 erlotynibem.</p> <p>SCLC: Przy nawrocie lub progresji SCLC (w przypadku wrażliwej choroby) zalecane jest wznowienie wcześniejszej chemioterapii, a w przypadku wrażliwej lub odpornej na leczenie choroby i stanie sprawności 0-2 zalecana jest terapia topotekaniem.</p>	NIE

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 21.07.2014 r. przeszukano poniższe strony agencji HTA w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących ewerolimusu w leczeniu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca:

PBAC - Pharmaceutical Benefits Advisory Committee

<http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/public-summary-documents-by-product>

MSAC - Medical Services Advisory Committee

<http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/completed-assessments>

HAS - Haute Autorité de Santé http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil

Ontario - Ministry of Health and Long-Term Care

http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html

CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health <http://www.cadth.ca/>

PTAC - Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee <http://www.pharmac.health.nz/>

NICE - National Institute for Health and Clinical Excellence <http://guidance.nice.org.uk/Type>

SMC - Scottish Medical Consortium

http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących ewerolimusu w leczeniu nowotworów złośliwych płuc i oskrzeli.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną ewerolimus są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazan i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, jak również w ramach leków dostępnych w programach lekowych. W ramach programów lekowych leki zawierające substancję czynną ewerolimus wydawane są bezpłatnie, natomiast w ramach leków dostępnych na receptę z ryczałtowym poziomem odpłatności.

W tabelach poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną ewerolimus, finansowanych ze środków publicznych.

Tabela 11. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną ewerolimus w ramach leków dostępnych na receptę - wg Obwieszczenia MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CDB	WLF	Wskazanie	Wskazanie pozarejestrycyjne	PO	WDŚ
Everolimusum	Certican, tabl., 0,5 mg	60 tabl.	5909990211357	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	853,16	895,82	930,72	930,72	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt	3,2
Everolimusum	Certican, tabl., 0,25 mg	60 tabl.	5909990211654		409,51	429,99	453,69	453,69			ryczałt	3,2
Everolimusum	Certican, tabl., 0,75 mg	60 tabl.	5909990211845		1280,02	1344,02	1389,32	1389,32			ryczałt	3,2

Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną ewerolimus w ramach leków dostępnych w programach lekowych - wg Obwieszczenia MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego	PO	WDŚ
Everolimusum	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	1086.0, Ewerolimus	12088,44	12692,86	12692,86	B.10.; B.53.	bezpłatne	0
Everolimusum	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	1086.0, Ewerolimus	16159,18	16967,14	16967,14	B.10.; B.53.	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CDB – cena detaliczna brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Zgodnie z informacją przekazaną przez NFZ w rozpoznaniu: C34 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca ewerolimus nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Tabela 13. Liczba wniosków i zgód na terapię ewerolimusem u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ.

Rok	Nazwa czynnej substancji	Wskazanie ICD-10	Liczba wniosków	Liczba numerów PESEL dla unikatowych wniosków o terapię	Liczba zgód	Łączna kwota refundacji
2010	EVEROLIMUS	C34.9	3	2	0	0
2011		C34.9	1	1	0	0
2012		C34.1	1	1	0	0
2014		C34	1	1	0	0

Źródło: korespondencja NFZ

Komentarz analityków AOTM:

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu ostatnich pięciu lat zostało złożonych sześć wniosków o leczenie ewerolimusem w ocenianym wskazaniu, natomiast nie została wydana żadna zgoda na leczenie a co za tym idzie płatnik publiczny nie poniósł żadnych kosztów z tego powodu.

5.2. Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Tabele poniżej przedstawiają wszystkie dostępne w ramach katalogu chemioterapii i programu lekowego opcje terapeutyczne w rozpoznaniu C34 zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56). Leki te są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

W tabeli 14 przedstawiono dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C34, finansowanych w ramach katalogu chemioterapii.

W tabeli 15 przedstawiono dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C34, finansowanych w ramach programu lekowego.

Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C34 wg Obwieszczenia MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56),

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	Limit	
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	176	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	21,6	22,68	14,67	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	44	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	132	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	176	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,67	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	44	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990851058	1005.0, Carboplatinum	167,56	175,94	175,94	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	132	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,67	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	44	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	176	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	
	Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48
		Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 50 mg		1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	
Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol. a 10 ml	5909990722601	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol.a 25 ml	5909990838752	1008.0, Cisplatinum	20,52	21,55	21,55	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml		1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	
Cyclophosphamidum		Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15
	Endoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913		14,58	15,31	15,31	
	Endoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	71,28	74,84	74,84	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	1013.0, Docetaxelum	147,96	155,36	155,36	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 7 ml	5909990811007	1013.0, Docetaxelum	1474,29	1548	1548	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	1013.0, Docetaxelum	237,6	249,48	249,48	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	1013.0, Docetaxelum	972	1020,6	1020,6	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1013.0, Docetaxelum	1047,6	1099,98	1099,98	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	1013.0, Docetaxelum	226,8	238,14	238,14	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 8 ml	5909990994601	1013.0, Docetaxelum	453,6	476,28	476,28	
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	1013.0, Docetaxelum	59,4	62,37	62,37	

	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990786473	1013.0, Docetaxelum	237,6	249,48	249,48
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 16 ml	5909990786480	1013.0, Docetaxelum	475,2	498,96	498,96
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	1013.0, Docetaxelum	864	907,2	907,2
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 120 mg/6ml	1 fiolka po 6ml	5909990994342	1013.0, Docetaxelum	1296	1360,8	1360,8
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 160 mg/8ml	1 fiolka po 8ml	5909990994359	1013.0, Docetaxelum	1728	1814,4	1814,4
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1013.0, Docetaxelum	1944	2041,2	2041,2
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	1013.0, Docetaxelum	216	226,8	226,8
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56
	Adr blastina R.D., proszek i rozp. do sporządzania rozt. do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof.	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56
	Caelyx, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	8,64	9,07	9,07
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990851409	1014.1, Doxorubicinum	135	141,75	141,75
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991030599	1014.1, Doxorubicinum	17,28	18,14	18,14
Doxorubicinum	Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składnik do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol.	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4212	4422,6	4422,6
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89
	Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990796380	1015.0, Epirubicinum	61,56	64,64	64,64
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56
	Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991029869	1015.0, Epirubicinum	185,76	195,05	195,05
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11
Epirubicini hydrochloridum	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37
	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02

	Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	12,96	13,61	8,51
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	17,01
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	34,02
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 400 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	68,04
Etoposidum	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01
	Gembin, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33
	Gembin, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87
	Gembin, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66
	Gemcit, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41
	Gemcit, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	69,12	72,58	72,58
	Gemcit, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol.a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	135	141,75	141,75
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990765577	1020.0, Gemcitabinum	18,36	19,28	19,28
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.	5909990765584	1020.0, Gemcitabinum	70,2	73,71	73,71
	Gemcitabine Accord, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 2000 mg	1 fiol.	5909990924868	1020.0, Gemcitabinum	124,2	130,41	130,41
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87
	Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990976096	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42
	Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87
	Gemliquid, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33
	Gemsol, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87
	Gemsol, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33
Gemcitabinum	Gemsol, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66
	Holoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5
	Campto, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26
	Campto, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26
	Campto, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416		2676,67	2810,5	2810,5
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515		3568,54	3746,97	3746,97
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.	5909991094614		4460,4	4683,42	4683,42
Lanreotidum	Somatuline PR, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs.	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	1611,36	1691,93	1691,93
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9

	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl.	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia rozt. do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml		5909990042715		32,4	34,02	34,02
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913		43,2	45,36	45,36
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-	5909990459513		5241,24	5503,3	5503,3
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	strz. z rozp. 2,5	5909990459612		3736,8	3923,64	3923,64
	Sandostatin LAR, proszek i rozp. do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160	2268	2268
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	52,92	55,57	55,57
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909991037086	1032.0, Paclitaxelum	88,56	92,99	92,99
	Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909991037093	1032.0, Paclitaxelum	303,48	318,65	318,65
	Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	505,2
	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7
	Paclitaxelum Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	162	170,1	170,1
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	399,6	419,58	419,58
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	42,12	44,23	44,23
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	139,32	146,29	146,29
	Sindaxel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania rozt. do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	453,15
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,1	405,41	405,41
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,4	1621,62	1621,62
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu rozt. do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06
	Potactasol, proszek do sporządzania rozt. do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	656,28	656,28
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu rozt. do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 4 mg/4 ml	5 fiol.a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1593	1672,65	1672,65
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	810	850,5	850,5
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149	1038.1, Topotecanum inj.	2592	2721,6	2721,6
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	78,3	82,22	82,22
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	156,6	164,43	164,43
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	328,86	328,86
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	103,2	103,2
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33

Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozp. do sporządzania rozt. do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs.	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania rozt. do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs.	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	25,92	27,22	27,22
Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,28	131,54	131,54
	Nave bine, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinore binum inj	648	680,4	612,36
	Nave bine, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinore binum inj	2916	3061,8	3061,8
	Nave bine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinore binum p.o.	174,59	183,32	183,32
	Nave bine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinore binum p.o.	261,88	274,97	274,97
	Navirel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinore binum inj	745,2	782,46	612,36
	Navirel, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinore binum inj	1490,4	1564,92	1564,92
	Neocitec, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinore binum inj	64,8	68,04	61,24
Vinorelbinum	Neocitec, koncentrat do sporządzania rozt. do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinore binum inj	291,6	306,18	306,18

Źródło: Obwieszczenie MZ

Tabela 15. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną erlotinib, gefitynibum, pemetreksedum w ramach leków dostępnych w programach lekowych - wg Obwieszczenia MZ (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56).

Substancja czynna	Nazwa	Opakowanie	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego/chemioterapii	PO	WDS
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 25 mg	30 tabl.	5909990334261	1085.0, Erlotin b	2 231,83	2 343,42	1 586,03	B.6	bezpłatne	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 100 mg	30 tabl.	5909990334278	1085.0, Erlotin b	7 752,66	8 140,29	6 344,10	B.6	bezpłatne	0
Erlotinib	Tarceva, tabl. powł., 150 mg	30 tabl.	5909990334285	1085.0, Erlotin b	9 063,00	9 516,15	9 516,15	B.6	bezpłatne	0
Gefitynibum	Iressa, tabl. powł., 250 mg	30 tabl.	5909990717231	1087.0, Gefitynibum	8 748,00	9 185,40	9 185,40	B.6	bezpłatne	0
Pemetreksedum	Alimta 100 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 100 mg	5909990080205	1034.0, Pemetreksed	764,10	802,31	802,31	B.6,	bezpłatne	0
Pemetreksedum	Alimta 500 mg, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 500 mg	5909990009664	1034.0, Pemetreksed	3 822,12	4 013,23	4 013,23	B.6,	bezpłatne	0

UCZ – urzędowa cena zbytu; CHB – cena hurtowa brutto; CDB – cena detaliczna brutto; WLF – wysokość limitu finansowania; PO – poziom odpłatności; WDS – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

W Załączniku 9.4 przedstawiono liczbę pacjentów a także wartość refundacji poszczególnych substancji leczniczych stosowanych w leczeniu pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 (z rozszerzeniami) otrzymanymi od NFZ w podziale na chemioterapie standardową, chemioterapię niestandardową oraz w ramach programu lekowego.

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

Nie odnaleziono informacji, aby ewerolimus w ocenianym wskazaniu był refundowany w poniższych krajach:

- Australia <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/01/2014-01-01-general-schedule.pdf>
- Nowa Zelandia <http://www.pharmac.govt.nz/2013/12/18/SU.pdf>
- Słowacja http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410
- Belgia http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp
- Anglia i Walia http://www.ppa.org.uk/edt/January_2014/mindex.htm
- Czechy <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-1-2014>
- Francja http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej zastosowania ewerolimusu u pacjentów z nowotworem płuca i oskrzeli w dniu 9 lipca 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- The Cochrane Collaboration.

Dodatkowo przeprowadzono weryfikację bibliografii włączonych do analizy publikacji.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp. Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim. Selekcja publikacji dokonywana była na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wyłączenia opisanych w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wykluczenia
Populacja	chorzy z rozpoznaniem nowotworu płuca i oskrzeli	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none">• ewerolimus w monoterapii• w przypadku nieodnalezienia badań dotyczących monoterapii ewerolimusem, włączono badania dotyczące terapii skojarzonej z ewerolimusem	inne niż ewerolimus
Komparator	dowolny	nie określono
Punkty końcowe	dowolne dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	nie określono
Typ badania	<ul style="list-style-type: none">• metaanalizy, przeglądy systematyczne,• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania III i II fazy),	<ul style="list-style-type: none">• badania prospektywne I fazy,• badania retrospektywne,• przeglądy niesystematyczne,• artykuły pogładowe, opinie,• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii,• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej,• opisy przypadków
Inne	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w językach: angielskim, polskim,• badania na ludziach	<ul style="list-style-type: none">• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia,• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych,• abstrakty konferencyjne

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania ewerolimusu w monoterapii lub w terapii skojarzonej w populacji pacjentów z nowotworem płuc i oskrzeli.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku przeglądu odnaleziono:

-
- 1 badanie jednoramienne II fazy oceniające skuteczność stosowania ewerolimusu w monoterapii w leczeniu drobnokomórkowego raka płuca – **Tarhini 2010**,
 - 1 badanie III fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w leczeniu guzów neuroendokrynych płuca – **Fazio 2013**,
 - 4 badania II fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w terapiach skojarzonych nowotworów płuc różnego typu - **Besse 2014** (porównawcze, ewerolimus+erlotynib vs erlotynib), **Bajetta 2014** (jednoramienne – oktreotydyd+ewerolimus), **Ramalingam 2013** (jednoramienne – docetaksel+ewerolimus) oraz **Price 2010** (jednoramienne – gefetyynib+ewerolimus).

W tabelach 17 i 18 przedstawiono szczegółowy opis metodyki, wyników i wniosków badań o najwyższej dostępnej jakości zarówno dla monoterapii ewerolimusem, jak i dla terapii skojarzonej, tj. Tarhini 2010 oraz Fazio 2013. Dodatkowo w tabeli 19 przedstawiono charakterystykę badań II fazy oceniających skuteczność stosowania ewerolimusu w terapii skojarzonej różnych typów nowotworów płuca.

Tabela 17. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej o najwyższej dostępnej jakości zarówno dla monoterapii ewerolimusem, jak i dla terapii skojarzonej.

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
<p>Tarhini 2010</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<p>Do badania włączono 40 pacjentów (okres luty 2007 - listopad 2008). Mediana wieku 64 lata (44-80). 17 pacjentów miało ocenę 0 w skali ECOG PS, a 23 pacjentów miało ocenę 1. 23 pacjentów otrzymało wcześniej 1 schemat leczenia z nawrotem "wrażliwi", a 4 pacjentów z nawrotem „oporni”. 13 pacjentów otrzymało wcześniej 2 schematy leczenia. 12 pacjentów miało w historii przerzuty do mózgu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z cytologicznie lub histologicznie potwierdzonym drobnokomórkowym rakiem płuca po progresji po wcześniejszej chemioterapii i chorobą mierzalną w RECIST, akceptowani byli pacjenci po wcześniejszej chemioterapii (do 2), jednakże nie z inhibitorami mTOR, wiek ≥ 18 r.ż., status w skali Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0-2, miano neutrofilii $\geq 1\ 500/\mu\text{l}$, hemoglobina ≥ 10 g/dl, miano płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$, stężenie bilirubiny w osoczu $\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy, stężenie ALT i AST w surowicy ≤ 3-krotność górnej granicy normy (<5-krotności górnej granicy normy u pacjentów z przerzutami do wątroby), akceptowani byli pacjenci z leczonymi przerzutami do mózgu bez progresji choroby. 	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci z rakiem mieszanym drobnokomórkowym i niedrobnokomórkowym, inne znaczące medyczne lub psychologiczne schorzenie mogące kolidować z protokołem badania, towarzyszący drugi nowotwór za wyjątkiem raka podstawnomórkowego i płaskonabłonkowego skóry lub szyjki macicy, upośledzenie czynności żołądkowo-jelitowych lub choroba żołądkowo-jelitowa, która może mieć wpływ na wchłanianie ewerolimusu (np. choroba wrzodowa, niekontrolowane mdłości, wymioty, biegunka, zespół złego wchłaniania lub resekcja jelita cienkiego), potrzeba stosowania systemowych glikokortykosteroidów lub innych leków immunosupresyjnych, ciążą lub laktacją. 	<p>ewerolimus podawany w dawce 10 mg/dzień doustnie, leczenie było kontynuowane do progresji choroby.</p> <p>Cykl zdefiniowano jako 3 tyg. terapii.</p> <p>Redukcja dawki do 5 lub 2,5 mg wymagana była w przypadku wystąpienia zdarzeń niepożądanych 3 i 4 stopnia.</p>	<p>- badanie II fazy</p>	<p>Nie wymieniono</p>
<p>Fazio 2013 (opis podgrupy z badania RADIANT-2)</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceutical s Corp.</p>	<p>Do badania RADIANT-2 włączono 429 pacjentów, w tym 44 pacjentów z neuroendokrynnym rakiem płuca jako nowotworem pierwotnym. 33 pacjentów otrzymało ewerolimus + oktreotyd LAR. 11 pacjentów otrzymało placebo + oktreotyd LAR. Dysproporcje w liczbie pacjentów w poszczególnych grupach najprawdopodobniej wystąpiły, ponieważ w badaniu RADIANT-2 pacjenci nie byli stratyfikowani ze względu na miejsce nowotworu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 18 r.ż., zaawansowany (nieoperacyjny lub przerzutowy) guz neuroendokrynnego płuca niskiego lub umiarkowanego stopnia, radiologiczna dokumentacja progresji choroby w okresie ostatnich 12 miesięcy, historia objawów wydzielniczych związanych z zespołem rakowiaka (biegunka lub napadowe zaczerwienienie skóry lub oba wymienione), obecność choroby mierzalnej według kryteriów RECIST, status "performance" wg WHO ≤ 2, odpowiednie funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek oraz wątroby, odpowiednio kontrolowane stężenia lipidów, pacjenci wcześniej leczeni oktreotydem mogli być włączeni do badania jeżeli zaprzestali jego stosowanie na co najmniej 2 tygodnie przed randomizacją 	<ul style="list-style-type: none"> słabo zróżnicowany guz lub guz wysokiego stopnia zaawansowania, chemioterapia cytotoksyczna, immunoterapia lub radioterapia w ciągu 4 tygodni przed randomizacją lub leczenie oktreotydem lub innymi długodziałającymi analogami somatostatyn w ciągu 2 tygodni przed randomizacją, wcześniejsze leczenie inhibitorami mTOR. 	<ul style="list-style-type: none"> ewerolimus doustnie 10 mg/raz dziennie, placebo, dotychczas w obu grupach stosowany był oktreotyd LAR (30 mg co 28 dni), możliwe dostosowanie dawki w przypadku pacjentów nietolerujących określonego w protokole dawkowania. 	<ul style="list-style-type: none"> międzynarodowe, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie, randomizowane badanie III fazy, randomizacja 1:1, możliwy cross-over w przypadku progresji choroby lub decyzji badacza. 	<ul style="list-style-type: none"> pierwszorzędowy: PFS (czas wolny od progresji choroby), drugorzędowe: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi, przeżycie całkowite, zmiana w stosunku do wartości bazowej 5-HIAA oraz CgA, bezpieczeństwo

Tabela 18. Wyniki i wnioski z badań włączonych do analizy klinicznej o najwyższej dostępnej jakości zarówno dla monoterapii ewerolimusem, jak i dla terapii skojarzonej.

Badanie	Wyniki	Wnioski autorów badania																																							
<p>Tarhini 2010</p> <p>Źródło finansowania: brak informacji</p>	<ul style="list-style-type: none"> 28 pacjentów (70%) otrzymało co najmniej 2 cykle leczenia ewerolimusem. 7 pacjentów (18%) otrzymało jedynie 1 cykl. 5 pacjentów (12 %) nie ukończyło 1 cyklu leczenia ewerolimusem z powodu progresji choroby (terapia trwała 9 dni lub mniej), mediana stosowania terapii wynosiła 42 dni (3-175), powodami przerwania leczenia była progresja choroby (35 pacjentów, 87,5%), toksyczność leczenia (3 pacjentów, 7,5%, powody: neutropenia i infekcje, zmęczenie), naruszenie protokołu (1 pacjent, 2,5%), "lost to follow-up" (1 pacjent, 2,5%). <p>Wyniki dotyczące obiektywnej odpowiedzi</p> <table border="1" data-bbox="331 446 1865 598"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Liczba pacjentów (%) N=35</th> <th>Czas trwania odpowiedzi (dni)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CR (complete response) - odpowiedź całkowita</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>PR (partial response) - odpowiedź częściowa</td> <td>1 (3)</td> <td>106</td> </tr> <tr> <td>SD (stable disease) - choroba stabilna</td> <td>8 (23)</td> <td>82-175 (mediana = 110)</td> </tr> <tr> <td>PD (disease progression) - progresja choroby</td> <td>26 (74)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Inne</p> <table border="1" data-bbox="331 630 1865 678"> <tr> <td>Wskaźnik kontroli choroby w 6 tygodniu</td> <td colspan="3">26% (95 CI = 13-43)</td> </tr> </table> <table border="1" data-bbox="331 678 1865 853"> <thead> <tr> <th>Odpowiedź w porównaniu do wcześniejszego leczenia</th> <th>1 wcześniejsza terapia/ „wrażliwi” (N=20)</th> <th>1 wcześniejsza terapia/ „oporni” (N=4)</th> <th>2 wcześniejsze terapie (N=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>PR</td> <td>1 (5)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>SD</td> <td>5 (25%)</td> <td>1 (25%)</td> <td>2 (18%)</td> </tr> <tr> <td>PD</td> <td>14 (70%)</td> <td>3 (75%)</td> <td>9 (82%)</td> </tr> <tr> <td>Wskaźnik kontroli choroby</td> <td>30% (95 CI = 10-50)</td> <td>25% (95 CI = 0-67)</td> <td>22% (95 CI = 0-41)</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> U wszystkich 35 ocenianych pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jeden cykl leczenia wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,3 miesiąca (95% CI=1,4 - 1,4). Prawdopodobieństwo 3-miesięcznego PFS wynosiło 0,14 (95% CI=0,05-0,27). Spośród 40 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie 36 zmarło. Mediana przeżycia wynosiła 6,7 miesiąca (95% CI=4,0-8,6). Prawdopodobieństwo 1-rocznego przeżycia wynosiło 0,20 (95% CI=0,09-0,33). U pacjentów z kontrolą choroby nie wykazano znaczącej poprawy przeżycia (p=0,205). 	Punkt końcowy	Liczba pacjentów (%) N=35	Czas trwania odpowiedzi (dni)	CR (complete response) - odpowiedź całkowita	-	-	PR (partial response) - odpowiedź częściowa	1 (3)	106	SD (stable disease) - choroba stabilna	8 (23)	82-175 (mediana = 110)	PD (disease progression) - progresja choroby	26 (74)	-	Wskaźnik kontroli choroby w 6 tygodniu	26% (95 CI = 13-43)			Odpowiedź w porównaniu do wcześniejszego leczenia	1 wcześniejsza terapia/ „wrażliwi” (N=20)	1 wcześniejsza terapia/ „oporni” (N=4)	2 wcześniejsze terapie (N=11)	PR	1 (5)	-	-	SD	5 (25%)	1 (25%)	2 (18%)	PD	14 (70%)	3 (75%)	9 (82%)	Wskaźnik kontroli choroby	30% (95 CI = 10-50)	25% (95 CI = 0-67)	22% (95 CI = 0-41)	<p>Ewerolimus był dobrze tolerowany, jednakże wykazał ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych pacjentów z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca. Należy rozważyć dalszą ocenę schematów skojarzonych.</p>
Punkt końcowy	Liczba pacjentów (%) N=35	Czas trwania odpowiedzi (dni)																																							
CR (complete response) - odpowiedź całkowita	-	-																																							
PR (partial response) - odpowiedź częściowa	1 (3)	106																																							
SD (stable disease) - choroba stabilna	8 (23)	82-175 (mediana = 110)																																							
PD (disease progression) - progresja choroby	26 (74)	-																																							
Wskaźnik kontroli choroby w 6 tygodniu	26% (95 CI = 13-43)																																								
Odpowiedź w porównaniu do wcześniejszego leczenia	1 wcześniejsza terapia/ „wrażliwi” (N=20)	1 wcześniejsza terapia/ „oporni” (N=4)	2 wcześniejsze terapie (N=11)																																						
PR	1 (5)	-	-																																						
SD	5 (25%)	1 (25%)	2 (18%)																																						
PD	14 (70%)	3 (75%)	9 (82%)																																						
Wskaźnik kontroli choroby	30% (95 CI = 10-50)	25% (95 CI = 0-67)	22% (95 CI = 0-41)																																						
<p>Fazio 2013 (opis podgrupy z badania RADIANT-2)</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceutical s Corp.</p>	<ul style="list-style-type: none"> Mediana trwania terapii ewerolimusem +oktreotyd LAR wyniosła 36 tygodni, w porównaniu do mediany czasu trwania leczenia placebo + oktreotyd LAR wynoszącej 13 tygodni. W grupie ewerolimusu 21 pacjentów (63,6%) miało co najmniej raz dostosowaną dawkę. Spośród nich 20 dotyczyło wystąpienia zdarzeń niepożądanych. Centralna ocena radiologiczna: <ul style="list-style-type: none"> mediana PFS dla EVE = 13,63 (95% CI: 5,55-14,29) vs mediana PFS dla PL = 5,59 (95% CI: 2,79-27,76) HR = 0,72 (95% CI: 0,31 - 1,68, p=0,228). Lokalna ocena badacza: <ul style="list-style-type: none"> mediana PFS dla EVE = 8,8 (95% CI: 5,13-19,55) vs mediana PFS dla PL = 2,82 (95% CI: 1,15-16,56) HR = 0,62 (95% CI: 0,29 - 1,31, p=0,106). <p>Dodatkowo, u większej ilości pacjentów w grupie EVE nastąpiło zmniejszenie się guza w porównaniu do grupy placebo. Zmniejszenie się guza nie spełniało kryteriów RECIST dla odpowiedzi częściowej (wyniki w tabeli poniżej).</p> <table border="1" data-bbox="331 1332 1865 1444"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Ewerolimus + oktreotyd LAR (N=33)</th> <th>Placebo + oktreotyd LAR (N=11)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Powiększenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego</td> <td>10 (33,3)</td> <td>7 (63,6)</td> </tr> <tr> <td>Zmniejszenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego</td> <td>20 (66,7)</td> <td>3 (27,3)</td> </tr> <tr> <td>Zmiana w rozmiarze guza docelowego sprzeczna z odpowiedzią guza w</td> <td>0 (0)</td> <td>1 (9,1)</td> </tr> </tbody> </table>	Punkt końcowy	Ewerolimus + oktreotyd LAR (N=33)	Placebo + oktreotyd LAR (N=11)	Powiększenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego	10 (33,3)	7 (63,6)	Zmniejszenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego	20 (66,7)	3 (27,3)	Zmiana w rozmiarze guza docelowego sprzeczna z odpowiedzią guza w	0 (0)	1 (9,1)	<p>Analiza podgrupy pacjentów z badania RADIANT - 2 wskazuje, iż u pacjentów z zaawansowanym neuroendokrynnym nowotworem płuc, dodanie ewerolimusu do leczenia oktreotydem LAR prowadzi do wydłużenia mediany PFS w porównaniu do placebo + oktreotyd LAR.</p>																											
Punkt końcowy	Ewerolimus + oktreotyd LAR (N=33)	Placebo + oktreotyd LAR (N=11)																																							
Powiększenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego	10 (33,3)	7 (63,6)																																							
Zmniejszenie się docelowego guza w porównaniu do stanu wejściowego	20 (66,7)	3 (27,3)																																							
Zmiana w rozmiarze guza docelowego sprzeczna z odpowiedzią guza w	0 (0)	1 (9,1)																																							

postaci progresji choroby		
Wyniki nie dostępne	3 (10,0)	0 (0)
Bezpieczeństwo		
W grupie EVE wystąpił 3 zgony (9,1%), w grupie placebo nie odnotowano zgonów. Przyczynami zgonów były: progresja guza (u 2 pacjentów po zaprzestaniu leczenia ze względu na nieprawidłową czynność wątroby oraz zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego) oraz sepsa płuc.		
Punkt końcowy	Ewerolimus + oktreotyd LAR (N=33)	Placebo + oktreotyd LAR (N=11)
Zdarzenie niepożądane jakiegokolwiek stopnia	30 (99,9)	3 (27,3)
Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego	23 (69,7)	0 (0,00)
Wysypka	11 (33,3)	0 (0,00)
Biegunka	9 (27,3)	0 (0,00)
Astenia	8 (24,2)	1 (9,1)
Trombocytopenia	6 (18,2)	0 (0,00)
Anemia	5 (15,2)	0 (0,00)
Duszność	5 (15,2)	0 (0,00)
Rumień	5 (15,2)	0 (0,00)
Hiperglikemia	5 (15,2)	0 (0,00)
Zmniejszony apetyt	4 (12,1)	0 (0,00)
Zaburzenia smaku	4 (12,1)	1 (9,1)
Zmęczenie	4 (12,1)	0 (0,00)
Leukopenia	4 (12,1)	0 (0,00)
Mdłości	4 (12,1)	0 (0,00)
Świąd	4 (12,1)	0 (0,00)
Obniżenie wagi	4 (12,1)	0 (0,00)
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia		
Zdarzenia niepożądane 3/4 stopnia ogółem	16 (48,5)	1 (9,1)
Biegunka	3 (9,1)	0 (0,0)
Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego	3 (9,1)	0 (0,0)
Trombocytopenia	3 (9,1)	0 (0,0)
Hiperglikemia	2 (6,1)	0 (0,0)
Zaparcia	0 (0,0)	1 (9,1)

W jedynym odnalezionym badaniu oceniającym skuteczność ewerolimusu w monoterapii pacjentów z nowotworem płuca - Tarhini 2010 ewerolimus był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednakże wykazał ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych pacjentów z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca. U wszystkich 35 ocenianych pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jeden cykl leczenia wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,3 miesiąca (95% CI=1,4 - 1,4). Spośród 40 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie 36 zmarło. Mediana przeżycia wynosiła 6,7 miesiąca (95% CI=4,0-8,6).

W publikacji Fazio 2013 przedstawiono wyniki analizy podgrupy pacjentów z badania RADIANT – 2, które wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanym neuroendokrynnym nowotworem płuc, dodanie ewerolimusu do leczenia oktreotydem LAR prowadzi do nieistotnego statystycznie wydłużenia mediany PFS w porównaniu do placebo + oktreotyd LAR (w centralnej ocenie radiologicznej HR = 0,72 (95% CI: 0,31 - 1,68, p=0,228), w lokalnej ocenie badacza HR = 0,62 (95% CI: 0,29 - 1,31, p=0,106).

Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

W poniższej tabeli przedstawiono również opis badań II fazy oceniających skuteczność stosowania ewerolimusu w terapii skojarzonej różnych typów nowotworów płuca.

Tabela 19. Charakterystyka badań II fazy oceniających skuteczność stosowania ewerolimusu w terapii skojarzonej różnych typów nowotworów płuca.

Badanie	Opis badania	Wyniki i wnioski autorów																																								
<p>Besse 2014</p> <p>Źródło finansowania: Novartis Pharmaceutical Corporation</p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> międzynarodowe, randomizowane otwarte badanie kliniczne II fazy, randomizacja 1:1, interwencje: ewerolimus 5 mg/dzień + erlotyn b 150 mg/dzień vs erlotynib 150 mg/dzień, leczenie kontynuowano do czasu wystąpienia progresji, nietolerowanej toksyczności lub decyzji badacza/pacjenta <p>Kryteria włączenia: wiek \geq 18 lat, nieoperacyjny lub przerzutowy, potwierdzony histologicznie niedrobnokomórkowy rak płuca, udokumentowana progresja choroby po 1 lub 2 wcześniejszych chemioterapiach, w tym co najmniej jednej opartej na platynie, stopień sprawności wg. WHO \leq 1, choroba mierzalna za pomocą RECIST, właściwe funkcjonowanie szp ku kostnego i wątroby.</p> <p>Kryteria wyłączenia: wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR, lepto-oponowe lub niekontrolowane przerzuty do mózgu, przewlekła terapia steroidami lub lekami immunosupresyjnymi, aktywne o stopniu >1 choroby błony śluzowej, żołądkowo- jelitowe lub okulistyczne lub inne ostre schorzenia.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: 3-miesięczy wskaźnik kontroli choroby.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: całkowita odpowiedź, przeżycie wolne od progresji (PFS), przeżycie całkowite (OS).</p> <p>Populacja: randomizowano 133 pacjentów N=ewerolimus+erlotyn b: 66 pacjentów. N=erlotynib: 67 pacjentów.</p>	<p>• wszyscy pacjenci (za wyjątkiem 2 w ramieniu erlotynibu) otrzymali co najmniej 1 cykl leczenia,</p> <p>• najczęstszym powodem rezygnacji z udziału w badaniu była progresja choroby,</p> <p>• mediana czasu trwania terapii wynosiła 2,60 miesiąca (0,2-9,1) w grupie badanej oraz 1,84 miesiąca w grupie kontrolnej (0,2-9,8),</p> <p>• mediana PFS wyniosła 2,9 miesiąca (95% CI: 2,4-3,9) dla grupy badanej oraz 2,0 miesiąca (95% CI: 1,1-2,8) dla grupy kontrolnej, HR wyniósł 0,769 (95% CI: 0,506-1,167, p=0,228),</p> <p>• odsetki pacjentów, u których wystąpił PFS wyniosły 63,6% w grupie badanej vs 71,6% w grupie kontrolnej,</p> <p>• w czasie analizy w grupie badanej zmarło 23 pacjentów (34,8%), natomiast w grupie kontrolnej odnotowano 18 zgonów (26,9%), HR wyniósł 1,279 (95% CI: 0,690-2,371, p=0,433),</p> <p>• mediana OS w końcowej analizie wyniosła w grupie badanej 9,1 miesiąca (95% CI: 7,5-11,1), natomiast w grupie kontrolnej 9,7 miesięcy (95% CI: 6,9-13,7).</p> <table border="1" data-bbox="1198 592 2170 1075"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Ewerolimus+erlotynib N=66 Liczba pacjentów (%)</th> <th>Erlotynib N=67 Liczba pacjentów (%)</th> <th>OR (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Wskaźnik kontroli choroby w 3. miesiącu</td> <td>26 (39,4%) (95% CI: 27,6-52,2)</td> <td>19 (28,4) (95% CI: 18,0-40,7)</td> <td>1,64 (0,8-3,39)</td> </tr> <tr> <td>Wskaźnik kontroli choroby oparty na najlepszej całkowitej odpowiedzi</td> <td>38 (57,6)</td> <td>26 (38,8)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wskaźnik całkowitej odpowiedzi</td> <td>8 (12,1) (95% CI: 5,4-22,5)</td> <td>7 (10,4) (95% CI: 4,3-20,3)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Całkowita odpowiedź</td> <td>0</td> <td>0</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Częściowa odpowiedź</td> <td>8 (12,1)</td> <td>7 (10,4)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Choroba stabilna</td> <td>30 (45,5)</td> <td>19 (28,4)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Progresja choroby</td> <td>17 (25,8)</td> <td>36 (53,7)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Najlepsza ogólna odpowiedź - nieokreślona</td> <td>11 (16,7)</td> <td>5 (7,5)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Wczesna progresja</td> <td>18 (27,3)</td> <td>31 (46,3)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bezpieczeństwo</p> <p>• wszyscy pacjenci z wyjątkiem jednego leczonego monoterapią erlotynibem zgłaszali zdarzenia niepożądane co najmniej 1 stopnia,</p> <p>• Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi u pacjentów przyjmujących ewerolimus+erlotynib były: biegunka (72,7% vs 55,4%), zapalenie błon śluzowych przewodu pokarmowego (72,7% vs 23,1%) oraz wysypka (53,0% vs 46,2%).</p> <p>• Jeden pacjent leczony terapią skojarzoną chorował na zapalenie płuc.</p> <p>• Zdarzenia niepożądane stopnia 3/4 były raportowane częściej u pacjentów leczonych terapią skojarzeniową (72,7% vs 32,3%).</p> <p>• 10 pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną oraz 4 pacjentów z grupy monoterapii erlotynibem zmarło podczas badania.</p> <p>• Zdarzenia niepożądane prowadzące do do przerwania badania były raportowane u 7 pacjentów z grupy</p>	Punkt końcowy	Ewerolimus+erlotynib N=66 Liczba pacjentów (%)	Erlotynib N=67 Liczba pacjentów (%)	OR (95% CI)	Wskaźnik kontroli choroby w 3. miesiącu	26 (39,4%) (95% CI: 27,6-52,2)	19 (28,4) (95% CI: 18,0-40,7)	1,64 (0,8-3,39)	Wskaźnik kontroli choroby oparty na najlepszej całkowitej odpowiedzi	38 (57,6)	26 (38,8)	-	Wskaźnik całkowitej odpowiedzi	8 (12,1) (95% CI: 5,4-22,5)	7 (10,4) (95% CI: 4,3-20,3)	-	Całkowita odpowiedź	0	0	-	Częściowa odpowiedź	8 (12,1)	7 (10,4)	-	Choroba stabilna	30 (45,5)	19 (28,4)	-	Progresja choroby	17 (25,8)	36 (53,7)	-	Najlepsza ogólna odpowiedź - nieokreślona	11 (16,7)	5 (7,5)	-	Wczesna progresja	18 (27,3)	31 (46,3)	-
Punkt końcowy	Ewerolimus+erlotynib N=66 Liczba pacjentów (%)	Erlotynib N=67 Liczba pacjentów (%)	OR (95% CI)																																							
Wskaźnik kontroli choroby w 3. miesiącu	26 (39,4%) (95% CI: 27,6-52,2)	19 (28,4) (95% CI: 18,0-40,7)	1,64 (0,8-3,39)																																							
Wskaźnik kontroli choroby oparty na najlepszej całkowitej odpowiedzi	38 (57,6)	26 (38,8)	-																																							
Wskaźnik całkowitej odpowiedzi	8 (12,1) (95% CI: 5,4-22,5)	7 (10,4) (95% CI: 4,3-20,3)	-																																							
Całkowita odpowiedź	0	0	-																																							
Częściowa odpowiedź	8 (12,1)	7 (10,4)	-																																							
Choroba stabilna	30 (45,5)	19 (28,4)	-																																							
Progresja choroby	17 (25,8)	36 (53,7)	-																																							
Najlepsza ogólna odpowiedź - nieokreślona	11 (16,7)	5 (7,5)	-																																							
Wczesna progresja	18 (27,3)	31 (46,3)	-																																							

		<p>badanej oraz 3 pacjentów z grupy kontrolnej.</p> <p>Wnioski autorów: ewerolimus w skojarzeniu z erlotyn bem nie jest uznawany za znacząco skuteczny w leczeniu zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuc.</p>																																								
<p>Bajetta 2014</p> <p>Źródło finansowania: <i>Italian Trials in Medical Oncology (ITMO) group</i> oraz <i>Giacinto Facchetti Non-profit Foundation for Cancer Research and Treatment</i></p>	<p>Metodyka:</p> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe badanie II fazy (5 ośrodków we Włoszech), interwencja: oktreatyd LAR w dawce 30 mg co 28 dni w skojarzeniu z ewerolimusem w dawce 10 mg raz dziennie, leczenie było kontynuowane do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania zgody, czas obserwacji do follow-up wynosił 48 miesięcy, pacjenci mogli być leczeni dodatkowymi terapiami po progresji choroby. <p>Kryteria włączenia: wiek \geq 18 lat, histologicznie potwierdzony, wysokozróżnicowany, lokalnie zaawansowany lub przerzutowy nowotwór neuroendokrynnego przewodu żołądkowo-trzustkowego wg klasyfikacji WHO 2000 lub typowy/atypowy nowotwór płuca wg klasyfikacji IARC, choroba mierzalna wg RECIST, stopień sprawności wg. WHO \leq 2, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek oraz wątroby,</p> <p>Kryteria wyłączenia: wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe guzów neuroendokrynnych, diagnoza histologiczna słabozróżnicowanego guza endokrynnego, obecność przerzutów do centralnego układu nerwowego, jakakolwiek ciężka lub niekontrolowana choroba lub inne choroby mogące zaburzać uczestnictwo w badaniach lub poważne schorzenia neurologiczne lub psychiatryczne, osoby z zaburzoną odpornością, ciąża, laktacja.</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR).</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: czas do progresji (TTP), całkowite przeżycie (OS),</p> <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> do badania włączono 50 osób (ITT), u 11 pacjentów pierwotny nowotwór dotyczył płuc, do analizy odpowiedzi włączono 46 pacjentów (PP). 	<ul style="list-style-type: none"> mediana czasu leczenia wyniosła 519,5 dni (49-1158 dni), mediana <i>compliance</i> wyniosła 94%, ORR (wskaźnik obiektywnej odpowiedzi) wyniósł dla populacji ITT 18% (95% CI: 9,5-31,0), dla populacji PP 19,6% (95% CI: 10,4-33,4), jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź (pacjent z nowotworem jelita krętego), 8 pacjentów (w tym jeden z nowotworem płuca) uzyskało częściową odpowiedź, chorobę stabilną obserwowano u 38 pacjentów (74%) natomiast chorobę progresywną u 3 pacjentów, całkowita odpowiedź, wszystkie częściowe odpowiedzi oraz 91,7% przypadków choroby stabilnej trwały \geq 6 miesięcy, mediana czasu follow-up wynosiła 277 dni, nie osiągnięto mediany czasu do progresji choroby oraz przeżycia całkowitego, analiza podgrup wg miejsca nowotworu nie wykazała różnic w ORR, TTP i OS, <p>Bezpieczeństwo</p> <p>Większość zdarzeń niepożądanych była związana z zastosowaniem ewerolimusu i były one głównie 1 lub 2 stopnia (szczegóły w tabeli poniżej). Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem. 8 pacjentów przerwało leczenie ze względu na toksyczność.</p> <table border="1" data-bbox="1198 794 2168 1153"> <thead> <tr> <th>Punkt końcowy</th> <th>Stopień 1-2 Liczba pacjentów (%)</th> <th>Stopień 3 Liczba pacjentów (%)</th> <th>Stopień 4 Liczba pacjentów (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Zapalenie błon śluzowych</td> <td>26 (52%)</td> <td>4 (8%)</td> <td>1 (2%)</td> </tr> <tr> <td>Wysypka</td> <td>23 (46%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Biegunka</td> <td>19 (38%)</td> <td>11 (22%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hipercholesterolemia</td> <td>13 (26%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Hiperglikemia</td> <td>9 (18%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Trombocytopenia</td> <td>6 (12%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Anemia</td> <td>3 (6%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Śródmiąższowe zapalenie płuc</td> <td>3 (6%)</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Neutropenia</td> <td>2 (4%)</td> <td>1 (2%)</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Wnioski autorów: leczenie skojarzone ewerolimusem i oktreatydem wykazało aktywność w leczeniu wcześniej leczonych pacjentów z guzami neuroendokrynnymi i było przez nich dobrze tolerowane.</p>	Punkt końcowy	Stopień 1-2 Liczba pacjentów (%)	Stopień 3 Liczba pacjentów (%)	Stopień 4 Liczba pacjentów (%)	Zapalenie błon śluzowych	26 (52%)	4 (8%)	1 (2%)	Wysypka	23 (46%)	1 (2%)	-	Biegunka	19 (38%)	11 (22%)	-	Hipercholesterolemia	13 (26%)	-	-	Hiperglikemia	9 (18%)	-	-	Trombocytopenia	6 (12%)	-	-	Anemia	3 (6%)	1 (2%)	-	Śródmiąższowe zapalenie płuc	3 (6%)	-	-	Neutropenia	2 (4%)	1 (2%)	-
Punkt końcowy	Stopień 1-2 Liczba pacjentów (%)	Stopień 3 Liczba pacjentów (%)	Stopień 4 Liczba pacjentów (%)																																							
Zapalenie błon śluzowych	26 (52%)	4 (8%)	1 (2%)																																							
Wysypka	23 (46%)	1 (2%)	-																																							
Biegunka	19 (38%)	11 (22%)	-																																							
Hipercholesterolemia	13 (26%)	-	-																																							
Hiperglikemia	9 (18%)	-	-																																							
Trombocytopenia	6 (12%)	-	-																																							
Anemia	3 (6%)	1 (2%)	-																																							
Śródmiąższowe zapalenie płuc	3 (6%)	-	-																																							
Neutropenia	2 (4%)	1 (2%)	-																																							
<p>Ramalingam 2013</p> <p>Źródło finansowania:</p>	<p>Metodyka</p> <ul style="list-style-type: none"> badanie II fazy, interwencja: docetaksel (w postaci 60-minutowej infuzji dożylniej w dawce 60 mg/m² w 1. dniu cyklu) oraz ewerolimus w dawce 5 mg/dzień w dniach 1-19 każdego cyklu, cykl trwał 3 tygodnie, leczenie było prowadzone do maksymalnie 6 cykli - w przypadku choroby stabilnej lub 	<ul style="list-style-type: none"> mediana liczby cykli terapii skojarzonej wyniosła 3,5 (1-6), 10 pacjentów otrzymało terapię ewerolimusem jako terapię podtrzymującą przez dodatkowe 2 cykle (mediana, zakres 1-7), 24 pacjentów ukończyło pierwsze dwa cykle, u żadnego pacjenta nie wystąpiła całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź wystąpiła u 2 pacjentów (8%), stabilna choroba wystąpiła u 15 pacjentów (63%), u 20 pacjentów udokumentowano progresję choroby, 																																								

<p>National Institutes of Health oraz Novartis Pharmaceutical Corporation</p>	<p>obiektywnej odpowiedzi pacjent mógł kontynuować leczenie ewerolimusem w monoterapii,</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenie było prowadzone do progresji choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub wycofania pisemnej zgody na udział w leczeniu, <p>Kryteria włączenia: pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stadium IIIB/IV, u których wystąpiła progresja po 1 lub 2 terapiach, status ECOG 0, 1 lub 2, oczekiwana długość życia powyżej 12 tygodni, wiek powyżej 18 lat, prawidłowe funkcjonowanie szpiku kostnego, nerek oraz wątroby, podpisanie pisemnej zgody, brak ciąży</p> <p>Kryteria wyłączenia: pacjenci z niekontrolowanymi przerzutami do mózgu, skaza krwotoczna, stosowanie warfaryny, znana nadwrażliwość na docetaksel, niemożność połknięcia tabletek, i/lub przewlekłe leczenie kortykosteroidami lub innymi lekami immunosupresyjnymi, pacjenci z dysfunkcjami żołądkowo-jelitowymi mogącymi mieć wpływ na wchłanianie ewerolimusu, wcześniejsza terapia docetakselem, seropozytywność HIV,</p> <p>Pierwszorzędowy punkt końcowy: wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ORR) oraz 6-cio miesięczny czas wolny od progresji choroby.</p> <p>Drugorzędowe punkty końcowe: całkowite przeżycie (OS) oraz bezpieczeństwo,</p> <p>Populacja:</p> <ul style="list-style-type: none"> do badania włączono 28 pacjentów, 16 pacjentów otrzymało wcześniej tyko 1 leczenie, znaczoną większość (26 pacjentów z 28) stanowili pacjenci w IV stadium, 	<ul style="list-style-type: none"> mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4,42 miesiąca, mediana przeżycia całkowitego wynosi 9,6 miesiąca. <p>Bezpieczeństwo</p> <ul style="list-style-type: none"> 6 pacjentów przerwało badanie ze względu na toksyczność (3 pacjentów z powodu neutropenii, 1 pacjent z powodu zapalenia płuc, 1 pacjent z powodu obstrukcji jelitowej i 1 pacjent z powodu pogorszenia odpowiedzi), 1 zgon był spowodowany przez zator płucny, najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia st. 3 (u 4 pacjentów), zmęczenie (ogółem u 10 pacjentów), hiperglikemia (ogółem u 8 pacjentów), anemia (ogółem u 7 pacjentów). <p>Wnioski autorów: skojarzenie ewerolimusu z docetakselem było dobrze tolerowane, jednakże wykazało niską skuteczność u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.</p>
<p>Price 2010</p> <p>Źródło finansowania: Novartis</p>	<p>Metodyka</p> <ul style="list-style-type: none"> badanie II fazy, interwencja: gefitynib 250 mg dziennie oraz ewerolimus 5 mg dziennie, możliwa była redukcja dawki ewerolimusu do 2,5 mg dziennie ze względu na toksyczność, <p>Kryteria włączenia: pacjenci z histologicznie potwierdzonym niedrobnokomórkowym nowotworem płuc w stadium IIIB, IV lub w chorobie nawracającej, status Karnofsky'ego $\geq 70\%$, choroba mierzalna, miano białych komórek krwi $\geq 3000/\mu\text{l}$; hemoglobina $\geq 9\text{g/dl}$; miano płytek krwi $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$; bilirubina całkowita $\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy, stężenie ASPAT $\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy, kreatynina $\leq 1,5$-krotność górnej granicy normy lub klirens kreatyniny $\geq 60\text{ ml/min}$.</p> <p>Kryteria wyłączenia: niestabilne przerzuty do mózgu, inne aktywne nowotwory, wcześniejsze leczenie inhibitorami EGFR.</p> <p>Populacja: po 31 pacjentów w dwóch kohortach: pacjenci, u których nie zastosowano wcześniejszej chemioterapii przeciwko niedrobnokomórkowemu nowotworowi płuc, i którzy byli wcześniej leczeni co najmniej jednym schematem chemioterapii z włączeniem (1) cisplatyny lub karboplatyny i (2) docetakselu i pemetreksedu.</p>	<ul style="list-style-type: none"> pacjenci stosowali terapię od 7 do 787 dni (mediana 107 \pm 139 dni), u 8 pacjentów potwierdzono częściową odpowiedź, wskaźnik całkowitej odpowiedzi wyniósł 13% (95% CI: 5-21%), mediana trwania odpowiedzi u pacjentów z odpowiedzią częściową wyniosła 10 miesięcy, mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4 miesiące (1-26), mediana całkowitego przeżycia wyniosła 12 miesięcy. w kohorcie pacjentów bez wcześniejszej chemioterapii, u 5 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź, 19 z 31 pacjentów osiągnęło stabilność choroby trwającą 4 miesiące (mediana). U 7 pacjentów wystąpiła progresja choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła 16 miesięcy (10-37 miesięcy). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 27 miesięcy, a 1-roczone przeżycie wynosiło 59%. w kohorcie pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni chemioterapią, u 3 pacjentów wystąpiła częściowa odpowiedź, 17 pacjentów osiągnęło stabilność choroby trwającą 3 miesiące (mediana). U 11 pacjentów wystąpiła progresja choroby. Mediana okresu obserwacji wyniosła 7 miesięcy (1-28). Mediana całkowitego przeżycia wyniosła 11 miesięcy, a 1-roczone przeżycie wynosiło 39%. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: wysypka, biegunka, owrzodzenia błony śluzowej jamy ustnej oraz zmęczenie. Najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym była limfopenia. Większość zdarzeń niepożądanych była stopnia 1 i 2. U 13 pacjentów wystąpiły niehematologiczne związane z leczeniem zdarzenia niepożądane stopnia co najmniej 3. 7 pacjentów wymagało redukcji dawki z powodu toksyczności. 3 pacjentów zmarło podczas badania.

Do analizy włączono również cztery badania II fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z erlotynibem, oktreotydem LAR, docetakselem oraz gefitynibem. W badaniu Besse 2014, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ewerolimusa oraz erlotynibu w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, HR wyniósł 0,769 (95% CI: 0,506-1,167, p=0,228). W badaniu Bajetta 2014 w wyniku leczenia ewerolimusem w skojarzeniu z oktreotydem LAR u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, w tym guzami płuc, jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź (pacjent z nowotworem jelita krętego), 8 pacjentów (w tym jeden z nowotworem płuca) uzyskało częściową odpowiedź, chorobę stabilną obserwowano u 38 pacjentów (74%) natomiast chorobę progresywną u 3 pacjentów. W badaniu Ramalingam 2013, w którym stosowano docetaksel oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u żadnego pacjenta nie wystąpiła całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź wystąpiła u 2 pacjentów (8%), stabilna choroba wystąpiła u 15 pacjentów (63%), a u 20 pacjentów udokumentowano progresję choroby. W badaniu Price 2010 stosowano gefitynib oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, u 8 pacjentów potwierdzono częściową odpowiedź, a mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4 miesiące (1-26).

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania ewerolimusu w monoterapii zostało ocenione w badaniu Tarhini 2010. Szczegółowe wyniki przedstawiono poniżej. Wyniki bezpieczeństwa z badań oceniających ewerolimus w terapiach skojarzonych przedstawiono przy opisie wyników badań w rozdziale 1.1.2.2.

Wyniki analizy bezpieczeństwa - Tarhini 2010 (N=40)

- W badaniu nie wystąpiły zdarzenia niepożądane 4/5. stopnia związane z leczeniem.
- Żaden z 36 zgonów w badaniu nie był uznany za związany z leczeniem.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane z badania Tarhini 2010.

Punkt końcowy	Ogółem n(%)	Stopnia 3. n(%)
Zdarzenia niepożądane hematologiczne		
Anemia	9 (22,5)	0 (0)
Neutropenia	13 (32,5)	2 (5)
Trombocytopenia	6 (15)	2 (5)
Zdarzenia niepożądane niehematologiczne		
Zmęczenie	10 (25)	1 (2,5)
Utrata wagi	2 (5)	0 (0)
Anoreksja	6 (15)	0 (0)
Biegunka	6 (15)	1 (2,5)
Zapalenie błony śluzowej	4 (10)	0 (0)
Mdłości	1 (2,5)	0 (0)
Wymioty	3 (7,5)	0 (0)
Podwyższony poziom transaminaz	3 (7,5)	1 (2,5)
Infekcja (bez neutropenii)	5 (12,5)	2 (5)
Hiperglikemia	6 (15)	2 (5)
Hiperkalcemia	1 (2,5)	1 (2,5)
Apatia, zmieszanie	2 (5)	2 (5)
Duszności, zapalenie płuc	3 (7,5)	2 (5)
Podwyższony poziom kreatyniny (odwodnienie)	1 (2,5)	1 (2,5)
Wysypka	6 (15)	0 (0)

Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były: neutropenia (32,5%), zmęczenie (25%) oraz anemia (22,5%).

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) wymienianymi w ChPL są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.
Źródło: ChPL Afinitor

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$ i podejrzanymi przez badacza, związanymi z leczeniem) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, zakażenia górnych dróg oddechowych i hipercholesterolemia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania $\geq 1\%$) były zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenia, brak miesiączki i wirusowe zapalenie żołądka i jelit.

Źródło: ChPL Votubia

W wyniku wyszukiwania dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa dla produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus odnaleziono poniższe informacje.

URPL

Nie odnaleziono informacji dotyczących produktów leczniczych zawierających ewerolimus.

EMA

- **Afinitor** - informacje dotyczące zmian w ChPL odnośnie bezpieczeństwa - nie dotyczyły działań niepożądanych innych niż wymienione w ChPL

źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001038/WC500089456.pdf
(data dostępu 24.07.2014 r.),

- **Votubia** - informacje dotyczące zmian w ChPL odnośnie bezpieczeństwa - nie dotyczyły działań niepożądanych innych niż wymienione w ChPL

źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/002311/WC500123227.pdf
(data dostępu 24.07.2014 r.).

FDA

Odnaleziono informacje odnośnie uzupełnienia informacji dotyczących bezpieczeństwa dla:

- **Zortress (ewerolimus)**, odnośnie:
 - zakrzepów tętnicy wątrobowej – występujących zwykle w ciągu pierwszych 30 dni po przeszczepie; stąd Zortress nie powinien być podawany wcześniej niż 30 dni po przeszczepie wątroby (luty 2013),
 - zatorów płucnych (październik 2012),
 - chorób rozrostowych o charakterze nowotworowym i infekcji – immunosupresja może prowadzić do zwiększonego ryzyka infekcji i rozwoju chorób takich jak chłoniak czy nowotwór skóry (kwiecień 2012),
 - zatorów tętnicy lub żyły nerkowej prowadzący do odrzucenia przeszczepu, szczególnie w ciągu pierwszych 30 dni po przeszczepie (kwiecień 2012),
 - poważnych infekcji;

źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm> (data dostępu 27.07.2014 r.)

- **Afinitor (ewerolimus)**, odnośnie:
 - możliwości występowania opóźnienia w leczeniu się ran i wzrostu częstości występowania komplikacji spowodowanych infekcjami ran, rozejścia się ran, przepuklin, torbieli chłonnych oraz wysięków osocza. Te komplikacje mogą wymagać interwencji chirurgicznej (luty 2014),
 - możliwości zagrożenia dla zdrowia płodu (luty 2014),
 - występowania przypadków niewydolności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), niektóre z nich były śmiertelne (maj 2011).

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm> (data dostępu 24.07.2014 r.)

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej odstąpiono od jej wykonania.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

Obecnie ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym jak również w ramach leków dostępnych w programach lekowych. (patrz rozdział 5.1 „Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce” – Tabela 13).

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanej substancji czynnej dla wnioskowanego rozpoznania wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: ewerolimus w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34 - Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 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

Nowotwory płuca i oskrzeli stanowią heterogenną grupę pod względem histologicznym. Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi naskutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (ok. 1,6 mln zachorowań i ok. 1,4 mln zgonów, co stanowi odpowiednio ok. 13% wszystkich zachorowań i ok. 18% zgonów z powodu nowotworów) oraz w Polsce.

Alternatywne technologie medyczne

Przegląd literatury oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej ewerolimus nie jest stosowany w postępowaniu terapeutycznym raka oskrzela i płuc. Równocześnie, brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości dostarczających bezpośredniego porównania monoterapii ewerolimusem z aktywnym komparatorem.

Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla ewerolimusu w leczeniu chorych na złośliwy nowotwór oskrzeli i płuc jest niemożliwe.

Poza tym, należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Skuteczność kliniczna

W jedynym odnalezionym badaniu II fazy oceniającym skuteczność ewerolimusu w monoterapii pacjentów z nowotworem płuca - Tarhini 2010 ewerolimus był dobrze tolerowany przez pacjentów, jednakże wykazał ograniczoną aktywność przeciwnowotworową u wcześniej leczonych pacjentów z nawracającym drobnokomórkowym rakiem płuca. U wszystkich 35 ocenianych pacjentów, którzy ukończyli co najmniej jeden cykl leczenia wystąpiła progresja choroby. Mediana czasu do progresji choroby wyniosła 1,3 miesiąca (95% CI=1,4 - 1,4). Spośród 40 pacjentów, którzy rozpoczęli badanie 36 zmarło. Mediana przeżycia wynosiła 6,7 miesiąca (95% CI=4,0-8,6).

W badaniu III fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z oktreotydem w porównaniu do placebo w leczeniu guzów neuroendokrynnych płuca – Fazio 2013 przedstawiono wyniki analizy podgrupy pacjentów z badania RADIANT – 2, które wskazują, iż u pacjentów z zaawansowanym neuroendokrynnym nowotworem płuc, dodanie ewerolimusu do leczenia oktreotydem LAR prowadzi do nieistotnego statystycznie wydłużenia mediany PFS w porównaniu do placebo + oktreotydu LAR (w centralnej ocenie radiologicznej HR = 0,72 (95% CI: 0,31 - 1,68, p=0,228), w lokalnej ocenie badacza HR = 0,62 (95% CI: 0,29 - 1,31, p=0,106).

Do analizy włączono również cztery badania II fazy oceniające skuteczność ewerolimusu w skojarzeniu z innymi lekami, w tym z erlotynibem, oktreotydem LAR, docetakselem oraz gefitynibem. W badaniu Besse 2014, nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupą ewerolimusa oraz erlotynibu w leczeniu

niedrobnokomórkowego raka płuca, HR wyniósł 0,769 (95% CI: 0,506-1,167, p=0,228). W badaniu Bajetta 2014 w wyniku leczenia ewerolimusem w skojarzeniu z oktreotydem LAR u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi, w tym guzami płuc, jeden pacjent uzyskał całkowitą odpowiedź (pacjent z nowotworem jelita krętego), 8 pacjentów (w tym jeden z nowotworem płuca) uzyskało częściową odpowiedź, chorobę stabilną obserwowano u 38 pacjentów (74%) natomiast chorobę progresywną u 3 pacjentów. W badaniu Ramalingam 2013, w którym stosowano docetaksel oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca u żadnego pacjenta nie wystąpiła całkowita odpowiedź, częściowa odpowiedź wystąpiła u 2 pacjentów (8%), stabilna choroba wystąpiła u 15 pacjentów (63%), a u 20 pacjentów udokumentowano progresję choroby. W badaniu Price 2010 stosowano gefitynib oraz ewerolimus w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca, u 8 pacjentów potwierdzono częściową odpowiedź, a mediana czasu do progresji choroby wyniosła 4 miesiące (1-26).

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi wymienianymi zarówno w ChPL jak i odnalezionych badaniach są: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty.

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W jednej (NCCN 2014) z 10 odnalezionych rekomendacji ewerolimusu wymieniany jest jako alternatywa leczenia w przypadku drobnokomórkowego raka płuc w stopniu III B (T4 związane z guzem z obecnością innych odrębnych ognisk raka w innym płacie tego samego płuca) oraz w stopniu IV.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną ewerolimus są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w aptece na receptę, w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym, jak również w ramach leków dostępnych w programach lekowych. W ramach programów lekowych leki zawierające substancję czynną ewerolimus wydawane są bezpłatnie, natomiast w ramach leków dostępnych na receptę z ryczałtowym poziomem odpłatności.

Zgodnie z danymi NFZ w ciągu ostatnich pięciu lat zostało złożonych sześć wniosków o leczenie ewerolimusem w ocenianym wskazaniu, natomiast nie została wydana żadna zgoda na leczenie a co za tym idzie płatnik publiczny nie poniósł żadnych kosztów z tego powodu.

Brak informacji na temat finansowania ewerolimusu w ocenianym wskazaniu w innych krajach.

8. Piśmiennictwo

Bajetta_2013	Bajetta E.Catena (2013): Everolimus in combination with octreotide LAR as the first-line treatment for advanced neuroendocrine tumors: Efficacy data in pNET and non-pNET patients: I.T.M.O. (Italian Trials in Medical Oncology) group. European Journal of Cancer,
Besse_2014	Besse,B., Leigh,N., Bennouna,J., Papadimitrakopoulou,V.A., Blais,N., Traynor,A.M., Soria,J.C., Gogov,S., Miller,N., Jehl,V., and Johnson,B.E. (2014): Phase II study of everolimus-erlotinib in previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. Annals of oncology, 25:409-415
ChPL Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor
ChPL Alimta	Charakterystyka Produktu Leczniczego Alimta
ChPL Certican	Charakterystyka Produktu Leczniczego Certican
ChPL Iressa	Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa
ChPL Tarceva	Charakterystyka Produktu Leczniczego Tarceva
ChPL Votubia	Charakterystyka Produktu Leczniczego Votubia
Fazio 2013	Fazio,N., Granberg,D., Grossman,A., Saletan,S., Klimovsky,J., Panneerselvam,A., and Wolin,E.M. (2013): Everolimus plus octreotide long-acting repeatable in patients with advanced lung neuroendocrine tumors: analysis of the phase 3, randomized, placebo-controlled RADIANT-2 study. Chest, 143:955-962.
Foroniewicz 2009	Foroniewicz B., Zagożdżon R., Nowotwory płuc, w: Choroby wewnętrzne. Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa i położnictwa, red. Pączek L., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009
Jassem 2009	Jassem J., Krzakowski M, Nowotwory płuca i opłucnej; praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
Kołodziej 2010	Kołodziej J., Marciniak M., Rak płuca, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
Kordek 2007	Onkologia; podręcznik dla studentów i lekarzy, wydanie III poprawione, red. Kordek R., wyd. Via Medica, Gdańsk 2007
KRN	http://epid.coi.waw.pl/krn/
Obwieszczenie MZ	Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 czerwca 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdrow. 14.56)
Price_2010	Price,K.A., Azzoli,C.G., Krug,L.M., Pietanza,M.C., Rizvi,N.A., Pao,W., Kris,M.G., Riely,G.J., Heelan,R.T., Arcila,M.E., and Miller,V.A. (2010): Phase II trial of gefitinib and everolimus in advanced non-small cell lung cancer. J Thorac.Oncol., 5:1623-1629.
Ramalingam_2013	Ramalingam,S.S., Owonikoko,T.K., Behera,M., Subramanian,J., Saba,N.F., Kono,S.A., Gal,A.A., Sica,G., Harvey,R.D., Chen,Z., Klass,C.M., Shin,D.M., Fu,H., Sun,S.Y., Govindan,R., and Khuri,F.R. (2013): Phase II study of docetaxel in combination with everolimus for second- or third-line therapy of advanced non-small-cell lung cancer. J Thorac.Oncol., 8:369-372
Tarhini_2010	Tarhini,A., Kotsakis,A., Gooding,W., Shuai,Y., Petro,D., Friedland,D., Belani,C.P., Dacic,S., and Argiris,A. (2010): Phase II study of everolimus (RAD001) in previously treated small cell lung cancer. Clinical Cancer Research, 16:5900-5907.

9. Załączniki

9.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed

L.p.	Zapytanie	Wyn k
#1	Search "everolimus" [Supplementary Concept]	1980
#2	Search everolimus	3171
#3	Search #1 OR #2	3171
#4	Search "Lung"[Mesh]	218084
#5	Search lung OR lungs OR bronchus OR bronchi	702618
#6	Search #4 OR #5	702618
#7	Search #3 AND #6	252
#8	Search #3 AND #6 Filters: Clinical Trial; Clinical Trial, Phase I; Clinical Trial, Phase II; Clinical Trial, Phase III; Clinical Trial, Phase IV; Controlled Clinical Trial; Guideline; Meta-Analysis; Randomized Controlled Trial; Systematic Reviews; Review	85

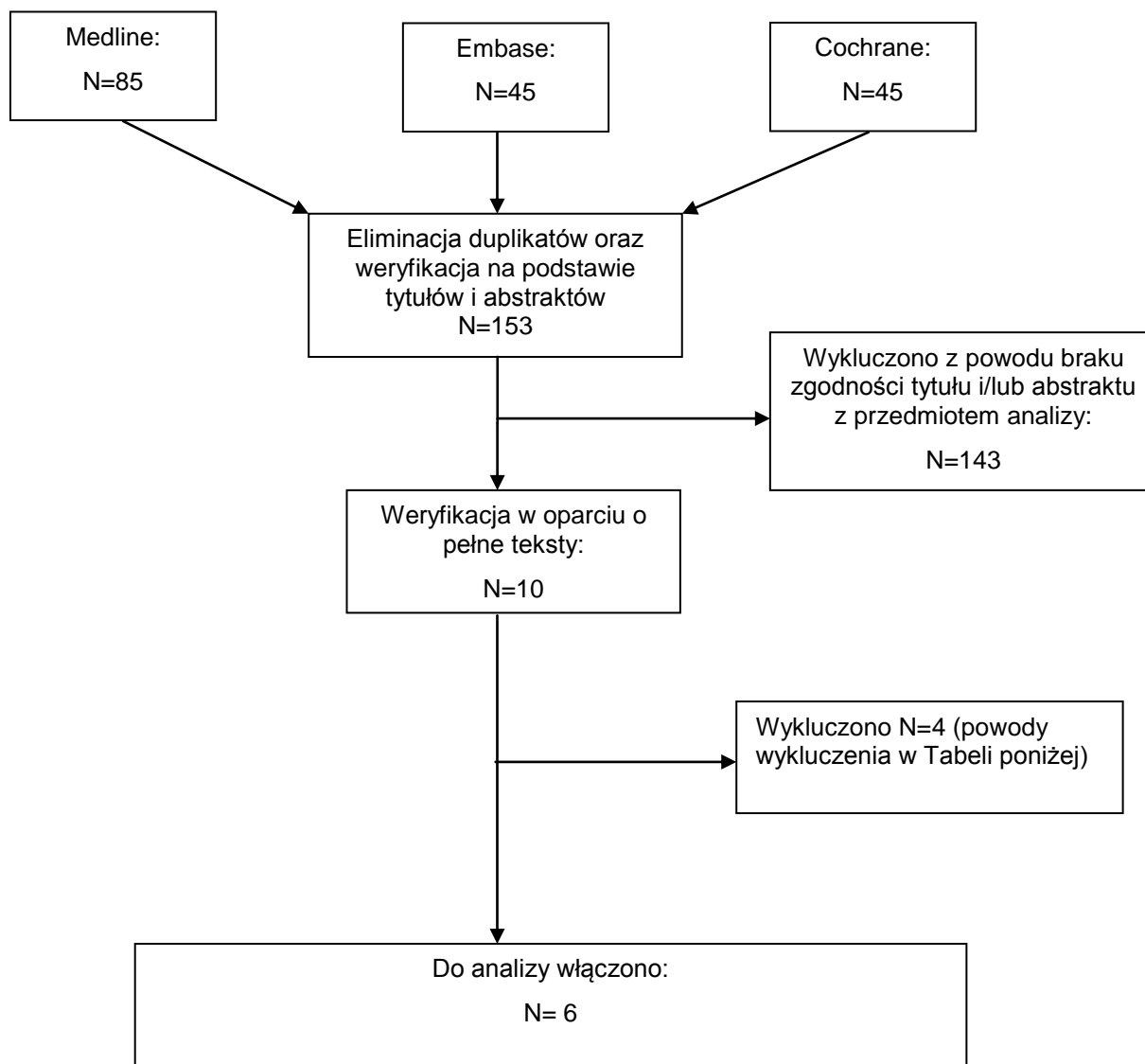
Tabela 22. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE via Ovid

L.p.	Zapytanie	Wyn k
1	everolimus/	13428
2	everolimus.af.	13704
3	1 or 2	13704
4	lung/	84424
5	(lung or lungs or bronchus or bronchi).af.	906874
6	neoplasm/	240617
7	4 or 5	906874
8	6 and 7	30650
9	3 and 8	165
10	limit 9 to (human and embase)	145
11	limit 10 to (evidence based medicine or meta analysis or "systematic review")	2
12	limit 10 to (clinical trial or randomized controlled trial or controlled clinical trial or multicenter study or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	44
13	11 or 12	45

Tabela 23. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Collaboration

L.p.	Zapytanie	Wyn k
#1	everolimus	614
#2	MeSH descriptor: [Lung] explode all trees	3290
#3	lung or lungs or bronchus or bronchi	29807
#4	#2 or #3	29958
#5	#1 and #4	45

9.2. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



9.3. Badania wykluczone

Tabela 24. Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z powodem ich wykluczenia

Lp	Referencja	Powód wykluczenia
1	Schumann,C.E.-R. (2013): A multi-centric, open-label, phase II study investigates the combination of RAD001 (everolimus) with paclitaxel and carboplatin in first line treatment of patients with advanced (stage IV) Large Cell Lung Cancer with Neuroendocrine Differentiation (LCNEC)-A case report. <i>Onkologie, Conference:October</i>	Brak dostępu do pełnego tekstu
2	Grohe,C.Z. (2012): A multi-centric, open-label, phase II study investigating the combination of RAD001 (everolimus) with paclitaxel and carboplatin in first line treatment of patients with advanced (stage IV) Large Cell Lung Cancer with neuroendocrine differentiation (LCNEC). <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology, Conference:February</i>	Brak dostępu do pełnego tekstu
3	Khuri,F.R.O. (2011): Everolimus, an mTOR inhibitor, in combination with docetaxel for second- or third-line therapy of advanced-stage non-small cell lung cancer: A phase II study. <i>Journal of Clinical Oncology, Conference:</i>	Brak dostępu do pełnego tekstu
4	Owonikoko,T.K.R. (2011): Analysis of mTOR signaling pathway biomarkers in nonsmall cell lung cancer patients treated with everolimus and docetaxel in a phase II clinical trial. <i>Journal of Thoracic Oncology, Conference:S1039-S1040</i>	Brak dostępu do pełnego tekstu

9.4. Finansowanie ze środków publicznych substancji stosowanych w rozpoznaniu ICD-10: C34

Tabela 25. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C34 (z rozszerzeniami) – chemioterapia standardowa, PLN

Substancje czynne	2011		2012		2013		2014		Razem: Liczba pacjentów	Razem: Wartość ref.
	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.		
C34	1504	6153287	1593	2041267	1075	743905,3	401	234340,5	4573	9172800
ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P	1	109,55	1	15,02					2	124,57
ACIDUM LEVOFOLINICUM - P					2	157,98			2	157,98
APREPITANTUM - O					3	1410,35	2	402,31	5	1812,66
CALCII FOLINAS - P	1	106,42	1	7,5	1	145,17	1	6,91	4	266
CARBOPLATINUM - P	98	44468,62	152	65457,12	109	27603,03	42	7806,93	401	145335,7
CISPLATINUM - P	245	79811,43	274	71326,28	208	45775,95	72	9715,19	799	206628,9
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	29	3163,08	22	2715,74	11	1995,64	2	220,41	64	8094,87
DARBEPOETIN ALFA - P	13	52500	5	35625					18	88125
DARBEPOETINUM ALFA - P			5	25480,7			1	3572,1	6	29052,8
DEXRAZOXANI HCH - P	3	25,06							3	25,06
DOCETAXELUM - P	59	621508,1	10	9206,1					69	630714,2
DOXORUBICINUM - P	24	4199,89	22	2479,28	12	1351,57	2	144,47	60	8175,21
EPIRUBICINUM - P			1	678,45					1	678,45
EPOETINUM BETA - P			1	1386,72	4	2747,52	2	1373,76	7	5508
ERLOTINIB - O	146	3304045	18	516188,3					164	3820234
ERYTHROPOIETINUM - P	4	5785,5	1	1157,1					5	6942,6
ETOPOSIDUM - O	1	76,4	1	19,52					2	95,92
ETOPOSIDUM - P	122	28402,04	109	25196,86	89	30220,56	42	8003,44	362	91822,9
ETOPOSIDUM Z ID - P			13	6636,1					13	6636,1
FILGRASTIMUM - P	36	38426,98	29	12798,23	14	6870,86	1	66,27	80	58162,34
FLUOROURACILUM - P	1	13,6			2	134,75			3	148,35
GEMCITABINUM - P	97	330483,9	144	399318,8	61	17392,24	29	8711,7	331	755906,7
IFOSFAMIDUM - P	2	594							2	594
LANREOTIDUM - P					1	7194,85			1	7194,85
LANREOTIDUM - P	1	10243,56							1	10243,56
LENOGRASTIMUM - P	9	1870,61	3	578,06					12	2448,67
LENOGRASTIMUM - P			2	230,67	2	1595,64			4	1826,31
MESNUM - P	2	39,6							2	39,6
METHOTREXATUM - P	1	6,73							1	6,73
OCTREOTIDUM - P			3	38183,98	2	43730,57	1	16339,45	6	98254
OCTREOTIDUM - P	2	107722,2	2	49717,92					4	157440,1
OCTREOTIDUM - P	3	60751,2							3	60751,2
ONDANSETRONUM - O	5	354,24	1	1,15	1	29,7			7	385,09
ONDANSETRONUM - P	160	2705,98	330	3614,71	205	1775,8	61	466,14	756	8562,63
OXALIPLATINUM - P					1	53,98			1	53,98
PACLITAXELUM - P	6	5957,46	7	2568,67	24	7755,23	12	4305,19	49	20586,55
PEGFILGRASTIM - P	6	41799,98	2	11399,99					8	53199,97
PEGFILGRASTIMUM - P			1	3033,57	4	16768,71			5	19802,28
PERMETREXED - P	19	399605,8	1	24813,14					20	424418,9

TOPOTECANUM - O	10	89122,5	5	19643,53	7	40485,13	3	5631,9	25	154883,1
TOPOTECANUM - P	8	29943,24	4	10809,68	5	11610,03	3	4270,2	20	56633,15
VINBLASTINI SULFAS - P							1	254,47	1	254,47
VINBLASTINUM - P	1	82,1							1	82,1
VINCRISTINI SULFAS - P			7	319,78	8	852,95	2	68,72	17	1241,45
VINCRISTINUM - P	20	1970	11	859,89					31	2829,89
VINORELBINUM - O	146	631230,4	148	490419	123	388347,2	52	141640,2	469	1651637
VINORELBINUM - P	223	256161,9	257	209380,3	176	87899,81	70	21340,78	726	574782,7
C34.0	308	469290,5	198	184684,2	337	229498,9	101	18954,95	944	902428,5
APREPITANTUM - O							1	0	1	0
CARBOPLATINUM - P	21	13543,2	22	6541,04	18	5115,38	2	178,03	63	25377,65
CISPLATINUM - P	69	20535,22	34	9974,51	60	8104,21	19	2446,9	182	41060,84
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	5	384	2	210	1	128,04	2	184,54	10	906,58
DACARBAZINUM - P	1	332,64							1	332,64
DARBEPOETIN ALFA - P	3	15000							3	15000
DARBEPOETINUM ALFA - P			1	3370,5	7	39347	1	0	9	42717,5
DOCETAXELUM - P	4	22592,15	2	2630,24					6	25222,39
DOXORUBICINUM - P	4	256,68	2	259,61			2	123,73	8	640,02
DOXORUBICINUM L NP. - P					1	9715,71			1	9715,71
EPIRUBICINUM - P	2	2523,83							2	2523,83
EPOETINUM BETA - P					3	3663,36			3	3663,36
ERLOTINIB - O	4	60322,5	1	8617,5					5	68940
ERYTHROPOIETINUM - P	1	2314,2							1	2314,2
ETOPOSIDUM - P	34	6788,86	11	1452,23	12	1500,64	6	383,5	63	10125,23
ETOPOSIDUM Z ID - P			2	1476					2	1476
FILGRASTIMUM - P	6	5979,71	6	1315,2	7	1863,77	6	732,62	25	9891,3
FLUOROURACILUM - P	1	123,2							1	123,2
GEMCITABINUM - P	22	78163,04	5	12487,52	22	7404,76	7	1123,37	56	99178,69
LANREOTIDUM - P							1	4683,42	1	4683,42
LANREOTIDUM - P	1	3072							1	3072
LANREOTIDUM - P	1	32732,8							1	32732,8
LENOGRASTIMUM - P	3	869,65							3	869,65
LENOGRASTIMUM - P					1	455,9			1	455,9
OCTREOTIDUM - P			2	28487,39	2	40855,09			4	69342,48
OCTREOTIDUM - P	1	30,98							1	30,98
OCTREOTIDUM - P	2	50626	2	30375,6					4	81001,6
ONDANSETRONUM - O	4	77,76	3	76,74	1	3,95	2	2,49	10	160,94
ONDANSETRONUM - P	67	1404,48	63	589,07	123	544,84	34	91,67	287	2630,06
PACLITAXELUM - P	6	14462,39	3	1769,93	6	1629,73	1	133,78	16	17995,83
PEGFILGRASTIMUM - P			1	6067,13	4	15206,16			5	21273,29
PEMETREKSEDUM - P					1	6903,18			1	6903,18
PERMETREXED - P	5	83902,28							5	83902,28
TOPOTECANUM - O	1	0	1	10410,86					2	10410,86
TOPOTECANUM - P	2	9766,95					1	991,44	3	10758,39
VINBLASTINUM - P	1	27,37							1	27,37
VINCRISTINI SULFAS - P							2	91,23	2	91,23
VINCRISTINUM - P	3	169,1	2	172,55					5	341,65
VINORELBINUM - O	2	7453,6	11	46391,66	20	71058,07	3	2933,1	36	127836,4

VINORELBINUM - P	32	35835,95	22	12008,87	48	15999,1	11	4855,13	113	68699,05
C34.1	1424	2114541	1180	836423,6	1147	474336,1	395	143773,5	4146	3569074
ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P	1	691,73							1	691,73
APREPITANTUM - O					6	1897,07	8	2820,87	14	4717,94
BLEOMYCINI SULFAS - P							1	204,12	1	204,12
CALCII FOLINAS - P					1	377,57			1	377,57
CARBOPLATINUM - P	133	81528,27	118	43013,17	139	38299,43	35	7379,76	425	170220,6
CISPLATINUM - P	263	63853,04	186	36527,48	164	29982,15	65	8832,93	678	139195,6
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	6	378	9	1448,6	4	420,49	1	199,79	20	2446,88
DARBEPOETIN ALFA - P	4	22500	1	3750					5	26250
DARBEPOETINUM ALFA - P			6	32760,9	5	21636,25	3	7144,2	14	61541,35
DEXRAZOXANI HCH - P	8	79,34							8	79,34
DOCETAXELUM - P	33	246558,6	5	3095,91			1	0	39	249654,5
DOXORUBICINUM - P	4	319,02	8	1215,54	3	199,44	1	120,57	16	1854,57
EPOETINUM ALFA - P					1	881,28			1	881,28
EPOETINUM BETA - P			3	1386,72	4	2747,52	1	457,92	8	4592,16
ERLOTINIB - O	34	555734,9	2	58024,5					36	613759,4
ETOPOSIDUM - O	1	107,1							1	107,1
ETOPOSIDUM - P	141	27159,55	85	12301,07	62	11728	20	2660,88	308	53849,5
ETOPOSIDUM Z ID - P			22	10624,54					22	10624,54
FILGRASTIMUM - P	26	25694,23	16	7436,2	21	8158,04	4	536,88	67	41825,35
FLUOROURACILUM - P					1	184,8			1	184,8
GEMCITABINUM - P	40	139315,7	49	109139,7	44	11304,11	26	8543,17	159	268302,7
IRINOTECANI HCH TRIHYDRICUM - P					1	114,05			1	114,05
LANREOTIDUM - P					1	14368,02	1	3590,2	2	17958,22
LANREOTIDUM - P	1	0	1	10243,56					2	10243,56
LANREOTIDUM - P			1	20458					1	20458
LENOGRASTIMUM - P	1	434,83	1	144,94					2	579,77
LENOGRASTIMUM - P			2	229,31	2	569,87			4	799,18
MESNUM - P					1	28,4			1	28,4
OCTREOTIDUM - P			2	15176,6	2	16795,7	1	3951,19	5	35923,49
OCTREOTIDUM - P	2	60751,2	3	35438,2					5	96189,4
ONDANSETRONUM - O	11	207,36	5	61,6	6	47,49	4	0,79	26	317,24
ONDANSETRONUM - P	376	3731,98	402	3148,37	405	2381,83	135	645,78	1318	9907,96
PACLITAXELUM - P	5	10301,85	9	6185,19	45	15023,92	2	136,76	61	31647,72
PEGFILGRASTIM - P	1	7600	2	15199,99					3	22799,99
PEGFILGRASTIMUM - P			2	6067,13	3	9415,97			5	15483,1
PERMETREXED - P	18	396591,9	2	45511,74					20	442103,6
TOPOTECANUM - O	7	8368,93	9	20690,67	11	19885,61	1	3243,24	28	52188,45
TOPOTECANUM - P	17	82541,87	15	79521,01	14	18856,87	2	1957,26	48	182877
VINCRISTINI SULFAS - P			4	373,02	3	111,93	1	53,44	8	538,39
VINCRISTINUM - P	4	271,49	5	575,18					9	846,67
VINORELBINUM - O	39	137188,8	35	141838,8	48	182480	24	73896,84	146	535404,4
VINORELBINUM - P	248	242631,1	170	114836	150	66440,33	58	17396,93	626	441304,4
C34.2	493	567477,8	272	140990,3	98	98164,96	61	27802,07	924	834435
APREPITANTUM - O					1	1216,49	1	200,58	2	1417,07
CALCII FOLINAS - P	3	282,01	3	165,08					6	447,09
CARBOPLATINUM - P	61	29167,64	21	7534,37	9	1815,94	5	1068,13	96	39586,08

CISPLATINUM - P	81	23043,4	30	5383,69	18	3870,52	9	1434,76	138	33732,37
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	2	240	4	422,08					6	662,08
DACTINOMYCINUM - P			2	816,79					2	816,79
DARBEPOETIN ALFA - P			1	3750					1	3750
DARBEPOETINUM ALFA - P			1	3640,1	1	7212,1			2	10852,2
DEXRAZOXANI HCH - P	1	16,7							1	16,7
DOCETAXELUM - P	9	63971,78							9	63971,78
DOXORUBICINUM - P	5	546,42	6	731,82	1	15,78			12	1294,02
EPIRUBICINUM - P			1	284,95					1	284,95
EPOETINUM BETA - P					1	15,26	1	457,92	2	473,18
ERLOTINIB - O	9	160860							9	160860
ETOPOSIDUM - P	67	12471,1	24	4142,93	4	940,03	5	1034,16	100	18588,22
ETOPOSIDUM Z ID - P			4	1579,32					4	1579,32
FILGRASTIMUM - P	4	1993,24	1	130,7	1	607,5	1	178	7	2909,44
GEMCITABINUM - P	20	74038,05	7	18788,56	4	759,38	1	125,1	32	93711,09
IFOSFAMIDUM - P	7	2850,54	13	12047,01					20	14897,55
IRINOTECANUM - P			1	350					1	350
LANREOTIDUM - P							1	3746,95	1	3746,95
LENOGRASTIMUM - P	1	144,94							1	144,94
MESNUM - P	6	1112,1	14	4485,78					20	5597,88
METHOTREXATUM - P	2	3960	3	3928,97					5	7888,97
MITOMYCINUM - P	2	324,7							2	324,7
OCTREOTIDUM - P			2	15830,33	2	67286,86	2	7902,38	6	91019,57
OCTREOTIDUM - P	2	10125,2							2	10125,2
ONDANSETRONUM - O	15	293,76	1	3,95					16	297,71
ONDANSETRONUM - P	56	767,6	79	1175,86	34	305,84	19	116,08	188	2365,38
PACLITAXELUM - P			3	1918,19	2	252,5			5	2170,69
PEGFILGRASTIM - P			1	3800					1	3800
PEGFILGRASTIMUM - P			1	3033,56					1	3033,56
PERMETREXED - P	2	41622,46							2	41622,46
TENIPOSIDUM - P			1	276,41					1	276,41
TOPOTECANUM - O	2	2885,92							2	2885,92
TOPOTECANUM - P	6	34657,6	5	11636,78	1	933,87			12	47228,25
VINCRISTINI SULFAS - P			3	141,44					3	141,44
VINCRISTINUM - P	2	172,56	5	477,4					7	649,96
VINORELBINUM - O	3	7027,68	4	20442,38	3	7587,6	2	7332,59	12	42390,25
VINORELBINUM - P	125	94902,36	31	14071,8	16	5345,29	14	4205,42	186	118524,9
C34.3	704	1046023	458	406157,1	342	251102,2	185	87544,66	1689	1790826
APREPITANTUM - O							3	788,79	3	788,79
BICALUTAMIDUM - O					1	214,2			1	214,2
CALCII FOLINAS - P			1	225,36					1	225,36
CARBOPLATINUM - P	91	43376,2	55	21776,64	43	11705,38	18	3686,37	207	80544,59
CISPLATINUM - P	113	32408,46	59	11982,61	47	9016,07	27	3054,46	246	56461,6
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	2	155,2							2	155,2
DARBEPOETIN ALFA - P	2	3975							2	3975
DEXRAZOXANI HCH - P	1	10,44							1	10,44
DOCETAXELUM - P	20	148837,7			1	0			21	148837,7
DOXORUBICINUM - P	2	450	1	86,44	1	85,62			4	622,06

EPOETINUM BETA - P							2	915,84		2	915,84
ERLOTINIB - O	12	168903	3	57067						15	225970
ERYTHROPOIETINUM - P	2	4628,4								2	4628,4
ETOPOSIDUM - O	1	0,95								1	0,95
ETOPOSIDUM - P	71	11857,55	20	2808,28	13	3208,44	10	1136,48		114	19010,75
ETOPOSIDUM Z ID - P			9	5547,3						9	5547,3
FILGRASTIMUM - P	7	10194,91	6	2291,27	5	1823,52	1	178,2		19	14487,9
GEMCITABINUM - P	47	158776,8	29	76378,55	18	11809,7	9	4453,25		103	251418,3
IFOSFAMIDUM - P	1	259,38								1	259,38
IRINOTECANI HCH TRIHYDRICUM - P					1	655,78	1	106,92		2	762,7
IRINOTECANUM - P			1	320						1	320
LANREOTIDUM - P					1	11972,86	2	15924,3		3	27897,16
LANREOTIDUM - P	2	45007,6	1	8183,2						3	53190,8
LENOGRASTIMUM - P	2	288,18								2	288,18
MESNUM - P	2	66								2	66
OCTREOTIDUM - P			1	11289,12	3	126469,6	3	14075,67		7	151834,4
OCTREOTIDUM - P	2	15187,8								2	15187,8
ONDANSETRONUM - O	36	855,36	1	17,28	1	38,01	1	0,34		39	910,99
ONDANSETRONUM - P	133	1541,28	147	1132,12	123	924,08	64	297,19		467	3894,67
PACLITAXELUM - P	7	10882,98	15	7051,48	14	5138,4	2	300,58		38	23373,44
PEGFILGRASTIM - P			1	3800						1	3800
PEGFILGRASTIMUM - P			2	18201,4						2	18201,4
PEMETREKSEDUM - P							1	0		1	0
PERMETREXED - P	8	167011,8	1	18221,49						9	185233,3
TOPOTECANUM - O	2	7480	7	14030,95	1	786,15	2	1126,38		12	23423,48
TOPOTECANUM - P	5	26954,16	8	30644,65	3	3764,7	2	261,93		18	61625,44
VINBLASTINUM - P	1	43,78								1	43,78
VINCRISTINUM - P	1	57,52								1	57,52
VINORELBINUM - O	15	68679,6	31	80362,55	15	37567,69	14	33271,35		75	219881,2
VINORELBINUM - P	116	118132,5	59	34739,37	51	25921,93	23	7966,61		249	186760,4
C34.8	3671	4937949	3719	2763453	3695	1336634	1112	312341,1		12197	9350378
ACIDUM LEVOFOLINICUM - P					1	3,96				1	3,96
APREPITANTUM - O					14	4146,21	24	7845,02		38	11991,23
CALCII FOLINAS - O					1	12,87				1	12,87
CALCII FOLINAS - P	1	31,3			2	25,05	1	56,7		4	113,05
CARBOPLATINUM - P	250	114836,1	301	120006,1	287	81895,85	101	20064,36		939	336802,4
CISPLATINUM - P	733	153467,6	689	139407,1	664	131579,9	187	21877,4		2273	446332
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	22	2068,32	19	2395,23	20	3666,13	7	1056,66		68	9186,34
DARBEPOETIN ALFA - P	9	45000	5	26250						14	71250
DARBEPOETINUM ALFA - P			9	36408,18	16	85959,15	4	17860,5		29	140227,8
DOCETAXELUM - P	61	440174,3	6	3416,63			2	0		69	443590,9
DOXORUBICINUM - P	21	2290,84	14	1585,95	16	2304,03	8	920,01		59	7100,83
DOXORUBICINUM L NP - P							1	0		1	0
EPIRUBICINUM - P	1	904,6	1	610,61						2	1515,21
EPOETINUM ALFA - P			4	3525,12	3	3101,76				7	6626,88
EPOETINUM BETA - P					3	2747,52	2	1373,76		5	4121,28
ERLOTINIB - O	70	1497147	12	303336						82	1800483
ETOPOSIDUM - O	1	17,85								1	17,85

ETOPOSIDUM - P	342	43095,56	237	38690,33	249	52550,77	88	11215,72	916	145552,4
ETOPOSIDUM Z ID - P			10	4742,88					10	4742,88
FILGRASTIMUM - P	95	76559,87	106	50119,44	170	68881,6	33	10433,49	404	205994,4
FLUOROURACILUM - P	1	37,6			1	10,78			2	48,38
GEMCITABINUM - P	230	780842,7	253	676243,4	192	107222,3	72	26024,2	747	1590332
IFOSFAMIDUM - P	2	411,18	1	933,5	2	5744,96	1	4047,93	6	11137,57
IRINOTECANI HCH TRIHYDRICUM - P					1	99,79			1	99,79
IRINOTECANUM - P	2	100							2	100
LANREOTIDUM - P	1	8183,2							1	8183,2
LENOGRASTIMUM - P	14	5183,81	1	724,71					15	5908,52
LENOGRASTIMUM - P			1	346	4	1255,86			5	1601,86
MESNUM - P	3	99	1	300,72	2	699,35	1	263,25	7	1362,32
METHOTREXATUM - P			1	5,94					1	5,94
MITOMYCINUM - P	2	147,06							2	147,06
OCTREOTIDUM - P			2	16089,72	4	49847,3	2	28108,82	8	94045,84
OCTREOTIDUM - P	2	55688,6	1	5062,6					3	60751,2
ONDANSETRONUM - O	144	5685,12	75	1541,67	102	1854,89	29	293,22	350	9374,9
ONDANSETRONUM - P	857	14000,34	1161	14881,79	1203	10587,28	358	2002,15	3579	41471,56
PACLITAXELUM - P	43	50884,09	70	57278,12	71	22618,51	8	1041,86	192	131822,6
PEGFILGRASTIM - P	5	18999,99	2	7600					7	26599,99
PEGFILGRASTIMUM - P			4	15167,84	7	27717,56	3	6284,24	14	49169,64
PERMETREXED - P	47	721174,6	8	153413,2					55	874587,8
TOPOTECANUM - O	3	15385	1	9915,06	5	26656,1			9	51956,16
TOPOTECANUM - P	14	102612	14	83591,75	8	11839,33	3	3246,3	39	201289,4
VINBLASTINUM - P	8	546,21							8	546,21
VINCRISTINI SULFAS - P			7	546,54	16	1499,44	6	437,82	29	2483,8
VINCRISTINUM - P	17	1213,63	7	460,15					24	1673,78
VINORELBINUM - O	87	231892,1	127	604223,7	111	383977,9	38	104855	363	1324949
VINORELBINUM - P	583	549269,8	569	384633,3	520	248128,2	133	43032,61	1805	1225064
C34.9	4841	9868350	2918	2664638	2972	1607490	1214	394910,7	11945	14535389
APREPITANTUM - O					39	13657,06	45	12833,38	84	26490,44
CALCII FOLINAS - P	4	929,92	1	33,16					5	963,08
CAPECITABINUM - O	1	1092							1	1092
CARBOPLATINUM - P	441	243431,9	339	145579,6	275	69217,96	95	14454,27	1150	472683,7
CISPLATINUM - P	776	274484,1	454	104779,8	577	109891,1	226	31876,65	2033	521031,7
CYCLOPHOSPHAMIDUM - O	1	170			1	59,15			2	229,15
CYCLOPHOSPHAMIDUM - P	37	4381,92	28	3760,41	21	3445,74	8	834,39	94	12422,46
DARBEPOETIN ALFA - P	71	352500	15	63750					86	416250
DARBEPOETINUM ALFA - P			15	83721,2	25	147843,7	9	21432,6	49	252997,5
DEXRAZOXANI HCH - P	21	246,38							21	246,38
DOCETAXELUM - P	143	1080204	14	10598,59	2	336,42			159	1091139
DOXORUBICINUM - P	36	5698,95	27	3260,29	21	2212,2	8	553,66	92	11725,1
EPIRUBICINUM - P	1	768,91	1	271,38					2	1040,29
EPOETINUM BETA - P			5	2311,2	3	2747,52	4	1831,68	12	6890,4
ERLOTINIB - O	123	2243520	11	258525					134	2502045
ERYTHROPOIETINUM - P	5	8099,7							5	8099,7
ETOPOSIDUM - O	4	279,65	1	29,99					5	309,64
ETOPOSIDUM - P	353	81342,82	200	38611,89	154	32779,26	61	7522,93	768	160256,9

ETOPOSIDUM Z ID - P			4	1865,66						4	1865,66
FILGRASTIMUM - P	109	95435,7	48	23109,93	66	21717,63	32	7024,04	255	147287,3	
FLUOROURACILUM - P	2	154,35							2	154,35	
GEMCITABINUM - P	245	964804,9	160	319042,5	171	48801,93	86	27641,61	662	1360291	
IFOSFAMIDUM - P	1	750,75							1	750,75	
IRINOTECANI HCH TRIHYDRICUM - P			1	61,99	6	1226,18	1	117,61	8	1405,78	
IRINOTECANUM - P	3	500							3	500	
LANREOTIDUM - P			2	24359,16	3	66128,82	1	8430,38	6	98918,36	
LANREOTIDUM - P	2	15365,34							2	15365,34	
LANREOTIDUM - P	3	32732,8	1	16366,4					4	49099,2	
LENOGRASTIMUM - P	32	14477,14	3	1290,84					35	15767,98	
LENOGRASTIMUM - P			1	113,97	11	5105,3			12	5219,27	
MESNUM - P	5	421,85	1	9,9	1	19,38			7	451,13	
METHOTREXATUM - P	2	8,91							2	8,91	
MITOMYCINUM - P	4	619,65							4	619,65	
OCTREOTIDUM - P			2	28623,02	3	116075,4	3	19116,65	8	163815	
OCTREOTIDUM - P	3	20715,8							3	20715,8	
OCTREOTIDUM - P	5	106314,6	1	30375,6					6	136690,2	
ONDANSETRONUM - O	103	3803,76	14	373,91	34	322,51	15	21,73	166	4521,91	
ONDANSETRONUM - P	1082	21278,48	826	7560,6	895	5138,11	363	1474,61	3166	35451,8	
OXALIPLATIN - P	1	220							1	220	
PACLITAXELUM - P	55	65072,3	105	91766,11	118	38909,27	17	2348,87	295	198096,6	
PEGFILGRASTIM - P	2	15199,99	3	15199,99					5	30399,98	
PEGFILGRASTIMUM - P			3	12134,26	9	37926,11	1	0	13	50060,37	
PEMETREKSEDUM - P			1	21712,04	1	6900,14			2	28612,18	
PERMETREXED - P	108	2373209	10	154294,9					118	2527504	
RASBURICASUM - P	1	268,36			1	9006,92			2	9275,28	
TEMOZOLOMIDUM - O					1	666			1	666	
TOPOTECANUM - O	18	88357,5	5	39697,5	15	91762,66	3	7423,9	41	227241,6	
TOPOTECANUM - P	22	150607,7	20	76912,55	14	31970,55	5	2582,51	61	262073,3	
VINBLASTINI SULFAS - P							1	22,68	1	22,68	
VINBLASTINUM - P	19	1607,43	4	320,17					23	1927,6	
VINCRISTINI SULFAS - P			11	867,15	17	1142,02	8	419,61	36	2428,78	
VINCRISTINUM - P	33	3133,01	12	1285,53					45	4418,54	
VINORELBINUM - O	161	630627,8	223	878369,5	164	615891,6	89	195363,5	637	2320252	
VINORELBINUM - P	803	965512,8	346	203691,9	324	126589,5	133	31583,44	1606	1327378	
Suma końcowa	12945	25156919	10338	9037613	9666	4741132	3469	1219667	36418	40155330	

Tabela 26. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C34 (z rozszerzeniami) – chemioterapia niestandardowa, PLN

Substancje czynne	2010		2011		2012		2013		2014		Razem: Zgody	Razem: Wartość ref.
	Zgody	Wartość ref.	Zgody	Wartość ref.	Zgody	Wartość ref.	Zgody	Wartość ref.	Zgody	Wartość ref.		
C34	18	1179405	48	3095506	136	4923885	9	679136	2	162872,6	213	10040804
ACIDUM ZOLENDRONICUM - MG	2	23220									2	23220
BEVACIZUMAB - P	2	113997,8	1	175150,5							3	289148,3
CABAZITAXEL - P					1	191289,6					1	191289,6
CISPLATINUM					2	0					2	0
CISPLATINUM - P					1	0					1	0

DENOSUMABUM - P				5	46081,17					5	46081,17	
DOCETAXELUM			1	467,16	9	26516,45				10	26983,61	
DOCETAXELUM - P			3	3194,72	25	68025,89				28	71220,61	
ERLOTINIB - O			3	102985,2	35	2016163	9	679136	2	162872,6	49	2961156
GEFITYNIB - O	14	1042187	38	2722308	18	962923,4				70	4727418	
OCTREOTATE - P					1	11685				1	11685	
PEMETREKSED - P			2	91400,31	39	1601201				41	1692601	
C34.0	4	273097,1	6	458038,1	29	1029155	6	489976,1	1	33681,12	46	2283947
BEVACIZUMAB - P	4	273097,1	3	254310,7	4	222187,5				11	749595,3	
DOCETAXELUM					4	18076,5				4	18076,5	
DOCETAXELUM - P					10	27185,91				10	27185,91	
ERLOTINIB - O					2	107762,6	4	318013,1	1	33681,12	7	459456,8
GEFITYNIB - O			2	194333,4	2	140121,6				4	334455	
OCTREOTATE - P			1	9394						1	9394	
PEMETREKSED - P					7	513820,5	2	171963		9	685783,5	
C34.1	3	213083,9	17	1035032	95	3065045	28	1385666	7	365482,8	150	6064310
BEVACIZUMAB - P	1	94500	1	99000						2	193500	
CISPLATINUM					1	0				1	0	
DENOSUMABUM - P					1	15360,39				1	15360,39	
DOCETAXELUM					5	6993,17				5	6993,17	
DOCETAXELUM - P			3	1856,96	35	129548,2				38	131405,1	
ERLOTINIB - O			1	8449,36	28	1354908	28	1385666	7	365482,8	64	3114507
GEFITYNIB - O	1	98697,87	10	839235,3	7	686004,8				18	1623938	
OCTREOTATE - P	1	19886	1	69741	2	15498				4	105125	
PEMETREKSED - P			1	16749	16	856732,3				17	873481,3	
C34.2			3	217194,6	10	394902,1				13	612096,8	
DOCETAXELUM P					3	4791,14				3	4791,14	
ERLOTINIB - O			1	8449,36	7	390111				8	398560,4	
GEFITYNIB - O			2	208745,3						2	208745,3	
C34.3			2	78088,89	38	1747685	17	966240,2	1	75782,52	58	2867797
DOCETAXELUM					2	3573,56				2	3573,56	
DOCETAXELUM - P			1	531,39	7	30766,37				8	31297,76	
ERLOTINIB - O			1	77557,5	17	1124372	12	704692,9	1	75782,52	31	1982405
GEFITYNIB - O					4	322603,7	2	178201,6		6	500805,4	
PEMETREKSED - P					8	266369,3				8	266369,3	
STREPTOZOCINUM							3	83345,76		3	83345,76	
C34.8	28	2006345	48	3212167	427	15637869	49	2674250	7	449734,7	559	23980365
ACIDUM ZOLENDRONICUM	8	90990,72								8	90990,72	
BEVACIZUMAB - P	11	1400061	6	234011,2	5	116197,9				22	1750270	
CISPLATINUM					9	0				9	0	
CISPLATINUM - P					1	0				1	0	
DENOSUMABUM - P					6	66604,03	3	46080,09		9	112684,1	
DOCETAXELUM					38	112019,3				38	112019,3	
DOCETAXELUM P			2	2532,03	83	262374,9				85	264907	
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM - P							1	32104,8		1	32104,8	
ERLOTINIB - O	1	9062,7	3	25615,36	126	6182549	45	2596065	7	449734,7	182	9263027
GEFITYNIB - O	7	498544,6	34	2926888	41	2539173				82	5964606	

OCTREOTATE - P	1	7686	3	23121						4	30807	
PEMETREKSED - P					118	6358950				118	6358950	
C34.9	16	720726,9	23	1260587	257	9374634	34	2249373	7	442008,1	337	14047329
ACIDUM ZOLENDRONICUM	2	16461,25								2	16461,25	
BEVACIZUMAB - P	5	227460								5	227460	
CISPLATINUM					3	0				3	0	
CISPLATINUM - P					3	0				3	0	
DENOSUMABUM - P					8	88745,5				8	88745,5	
DOCETAXELUM					26	132744,5				26	132744,5	
DOCETAXELUM - P			2	432	58	160162,4				60	160594,4	
DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM - P							1	40131		1	40131	
ERLOTINIB - O					67	4050347	26	1866158	7	442008,1	100	6358513
GEFITYNIB - O	4	241711,7	11	925282,1	8	518138,8				23	1685133	
OCTREOTATE - P	5	235094	9	301789	3	97539	5	315278,5		22	949700,5	
PEMETREKSED - P			1	33084,16	79	4290432				80	4323516	
SIROLIMUSUM					2	36525,42	2	27805,14		4	64330,56	
Suma końcowa	69	4392657	147	9356614	992	36173175	143	8444641	25	1529562	1376	59896649

Tabela 27. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C34 (z rozszerzeniami) – program lekowy, PLN

Substancje czynne	2012		2013		2014		Razem: Liczba pacjentów	Razem: Wartość ref.
	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.	Liczba pacjentów	Wartość ref.		
C34	57	796920,7	120	1982594	44	650847,3	221	3430362
PEMETREKSEDUM - P	16	228964	49	695615,8	11	101089,7	76	1025670
DOCETAXELUM - P	22	17249,27	32	27162,12	3	1515,97	57	45927,36
ERLOTINIBUM - O	11	233624,4	23	654895,6	19	343057,6	53	1231578
GEFITYNIBUM - O	8	317083	16	604920,6	11	205184	35	1127188
C34.0	20	343414,6	84	806511,5	27	156491,8	131	1306418
PEMETREKSEDUM - P	12	273916,1	47	580442,3	13	150505	72	1004863
DOCETAXELUM - P	5	1820,07	26	15066,07	14	5986,75	45	22872,89
ERLOTINIBUM - O	1	191,5	7	61290,32			8	61481,82
GEFITYNIBUM - O	2	67486,98	4	149712,8			6	217199,8
C34.1	44	495460,6	105	1303433	47	395953,3	196	2194847
PEMETREKSEDUM - P	12	190411,7	54	945327,6	19	236023,9	85	1371763
DOCETAXELUM - P	18	7836,33	36	16330,2	15	7604,45	69	31770,98
ERLOTINIBUM - O	6	176372,5	11	273920,2	10	116861,7	27	567154,4
GEFITYNIBUM - O	8	120840,2	4	67855,5	3	35463,15	15	224158,8
C34.2	8	81119,55	10	154593,7	4	6321,77	22	242035
PEMETREKSEDUM - P	3	78671,61	6	152237,6			9	230909,2
DOCETAXELUM - P	5	2447,94	4	2356,17	2	651,47	11	5455,58
ERLOTINIBUM - O					2	5670,3	2	5670,3
C34.3	21	388048,3	39	689383,8	21	161873,6	81	1239306
PEMETREKSEDUM - P	8	104020,2	17	292179,9	8	85540,7	33	481740,8
DOCETAXELUM - P	6	3986,69	13	6341,41	8	2472,55	27	12800,65
ERLOTINIBUM - O	4	121608,5	3	110273	4	63768,39	11	295649,9
GEFITYNIBUM - O	3	158432,9	6	280589,5	1	10092	10	449114,4
C34.8	161	1865673	422	6491288	174	1700243	757	10057204

PEMETREKSEDUM - P	65	1023413	216	3933654	77	885981,5	358	5843048
DOCETAXELUM - P	67	34318,26	137	77546,88	55	15789,33	259	127654,5
ERLOTINIBUM - O	18	432765,5	41	1292030	28	555135,2	87	2279930
GEFITYNIBUM - O	11	375176,4	28	1188058	14	243337,3	53	1806572
C34.9	112	1457018	462	6887885	191	2108447	765	10453350
PEMETREKSEDUM - P	57	1025558	266	4705231	104	1309849	427	7040637
DOCETAXELUM - P	43	31198,65	122	59917	40	16961,83	205	108077,5
ERLOTINIBUM - O	6	144296,4	54	1442030	30	483902,6	90	2070229
GEFITYNIBUM - O	6	255964,5	20	680707,7	17	297734,3	43	1234406
Suma końcowa	423	5427654	1242	18315689	508	5180178	2173	28923522