



Agencja Oceny Technologii Medycznych

Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Streptozocyna,
we wskazaniach: 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);
określona, nie określona (ICD10: C18.9);
płat dolny płuca lub oskrzele płatowe
dolne (ICD10: C34.3)

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
obejmujących podanie substancji

Raport Nr: AOTM-RK-431-16/2013

Warszawa, wrzesień 2013 r.

Zastosowane skróty:

PFS – czas wolny od progresji choroby

NET, NEN – (ang. neuroendocrine tumour, neuroendocrine neoplasms) guz neuroendokrynnny

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Problem zdrowotny	5
2.1.1.	Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego	5
2.1.2.	Nowotwory neuroendokrynne płuca	7
2.1.3.	Opis świadczeń alternatywnych	8
2.1.4.	Liczebność populacji wnioskowanej	11
2.2.	Interwencje wnioskowane i komparatory	11
2.2.1.	Interwencje	11
2.2.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	11
2.2.1.2.	Wskazania zarejestrowane	12
2.2.1.3.	Wskazania, których dotyczy wnioski	12
2.2.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	12
2.2.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	12
2.2.2.	Komparatory	12
3.	Opinie ekspertów	19
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	19
4.1.	Rekomendacje kliniczne	20
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5.	Finansowanie ze środków publicznych	28
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	28
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	28
6.	Wskazanie dowodów naukowych	28
6.1.	Analiza kliniczna	28
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	28
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	29
6.1.3.	Badania randomizowane	29
6.1.4.	Badania nierandomizowane	30
6.1.5.	Abstrakty z badań	32
6.1.6.	Opisy przypadków	32
6.1.7.	Bezpieczeństwo	33
7.	Podsumowanie	33
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	33
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	33
8.	Piśmiennictwo	36

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

04-07-2013

MZ-PLD-460-18536-47/AL/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie 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)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

streptozocyna

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

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)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

CSP (Francja)

IFET (Grecja)

Pfizer (Kanada)

Pharmacia (Izrael)

Teva (USA)

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie 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: przelyk, 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). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA).

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

W korespondencji z dnia 8 sierpnia 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, 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). W odpowiedzi na powyższą korespondencję oraz mając na uwadze ograniczony zakres dostępnych danych (wynikający z rejestracji streptozocyny poza Unią Europejską), Prezes AOTM wystąpił do Ministra Zdrowia z prośbą o akceptację wykonania skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej. Ocena powyższa byłaby ograniczona do oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji ww. produktu leczniczego, oraz uzupełniona o ewentualne informacje dotyczące badań pierwotnych, przegląd dostępnych rekomendacji klinicznych, rekomendacji refundacyjnych dla tego leku na świecie oraz opinie ekspertów klinicznych, w tym konsultantów w dziedzinie onkologii. Następnie w toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych, w tym do Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii, z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań streptozocyny oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach. Nie otrzymano odpowiedzi od Narodowego Funduszu Zdrowia ani od Ministerstwa Zdrowia.

W dniu 21 stycznia br. Minister Zdrowia pismem znak: MZ-PLD-460-19199-3/DJ/13 zaakceptował zaproponowaną przez Prezesa AOTM drogę postępowania.

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo--trzustkowe – GEP-NEN, gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory GEP-NEN mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrekcja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. Komórki nowotworów neuroendokrynnych – analogicznie do komórek, z których się wywodzą – posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokrynne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych.

Obraz kliniczny

W żołądku występują 3 typy NET, różniące się obrazem klinicznym i histopatologicznym, z czego wynikają różnice w postępowaniu diagnostycznym i terapeutycznym. Typ 1 i typ 2 wywodzą się z komórek enterochromatofinopodobnych (ECL, enterochromaffin-like) błony śluzowej żołądka i wiążą się z przewlekłym, nadmiernym wydzielaniem gastryny. Najczęstszymi przyczynami hipergastrynemii są: zanikowy nieżyt błony śluzowej żołądka i wynikająca z niego achlorhydria (hipergastrynemia wtórna w typie 1 NEN żołądka) oraz zespół Zollingera i Ellisona (ZES, Zollinger-Ellison syndrome), sporadyczny lub skojarzony z zespołem MEN1 (hipergastrynemia pierwotna w typie 2 NEN żołądka). Gastryna i pochodne regulują proliferację, migrację i różnicowanie komórek ECL (następstwo hipergastrynemii – hiperplazja i

dysplazja). Typ 1 NEN żołądka (70–80% wszystkich przypadków NEN żołądka) ma związek z zanikowym nieżytem błony śluzowej żołądka (< 1% osób z wymienioną chorobą, częściej u kobiet). Nowotwór wzrasta wolno i jest nieczynnym hormonalnie, cechuje się niewielkim stopniem inwazyjności i bardzo dobrym rokowaniem. Typ 2 NEN żołądka występuje rzadko (około 5% NEN żołądka), towarzyszy zespołowi MEN1 (25% przypadków) i przebiega z ZES. Guzy są zwykle małe (< 1–2 cm) i często mnogie, zlokalizowane w obrębie dna i trzonu żołądka (sporadycznie we wpuście). Ogólnie są wysoko zróżnicowane, mają dobre rokowanie, jednak zawsze należy wykluczyć podejrzenie zróżnicowanego raka neuroendokrynnego o niepewnym rokowaniu. Niekiedy u chorych z zespołem MEN1 obserwuje się guzy nisko zróżnicowane (najczęściej w dwunastnicy). Typ 3 NEN żołądka występuje sporadycznie (14–25% wszystkich NEN żołądka) i bez wyraźnych czynników predysponujących, jest częstszy u mężczyzn po 50. roku życia, lokalizuje się w obrębie dna i trzonu żołądka. Jest zaliczany do raków neuroendokrynnych i w 50–70% daje przerzuty w węzłach chłonnych i wątrobie.

Guzy NEN jelita grubego występują rzadko, jednak ze względu na powszechność stosowania kolonoskopii liczba rozpoznawanych przypadków się zwiększa. Guzy NEN okrężnicy charakteryzują się najgorszym rokowaniem spośród wszystkich GEP-NEN. Odsetek chorych przeżywiających 5 lat wynosi 33–60%. U 40% w chwili rozpoznania stwierdza się obecność przerzutów odległych. Większość NEN odbytnicy rozpoznaje się stosunkowo wcześnie.

Guzy NEN okrężnicy najczęściej przypominają makroskopowo raka, ale wcześniej rozpoznane mogą mieć formę polipa lub guza podśluzówkowego. W przypadku odbytnicy większość (80%) NEN stanowią guzy na szerokiej podstawie, o gładkiej powierzchni i pokryte prawidłowo wyglądającą lub lekko zabarwioną na żółto/biało błoną śluzową.

Diagnostyka

Rozpoznanie raka neuroendokrynnego wymaga wykonania badania immunohistochemicznego z użyciem typowych dla wszystkich GEP-NEN markerów komórek neuroendokrynnych i określenia aktywności proliferacyjnej komórek guza z przeciwciałem MIB-1 (anty-Ki-67). W przypadku guzów hormonalnie czynnych, z towarzyszącymi objawami klinicznymi, uzupełnieniem jest badanie immunohistochemiczne ekspresji określonej substancji czynnej [np. gastryna, insulina, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy (VIP, vasoactive intestinal peptide)].

Ocena patomorfologiczna GEP-NEN powinna uwzględniać:

- morfologiczne kryteria narządowe;
- stopień zaawansowania kliniczno-patologicznego;
- stopień dojrzałości histologicznej (grading; G);
- stopień zaawansowania klinicznego (staging).

Jedynie ocena stopnia dojrzałości histologicznej jest wspólna i opiera się na kryteriach niezależnych od umiejscowienia nowotworu (pozostałe elementy diagnostyki patomorfologicznej wykazują różnice narządowe).

W przypadku NEN żołądka typu 1 i 2 w ramach diagnostyki zaleca się badanie endoskopowe z biopsją i/lub usunięciem drobnej zmiany w całości (badanie histologiczne) oraz EUS w celu oceny rozległości nacieku śródściennego. W przypadku histologicznego potwierdzenia średniego lub niskiego zróżnicowania należy wykonać trójfazową KT oraz SRS w celu oceny zaawansowania choroby. W przypadku NEN żołądka typu 3 badanie KT w celu oceny zaawansowania choroby jest niezbędnym elementem postępowania.

Podstawową metodą diagnostyczną w przypadku NEN jelita grubego jest kolonoskopia z pobraniem materiału do badania histologicznego (uzupełnieniem jest wykonanie EUS w celu odróżnienia polipa od NEN odbytnicy i określenia zaawansowania miejscowego). Czułość i swoistość EUS w określaniu głębokości nacieku wynoszą odpowiednio 87% i 93%.

Leczenie

Leczenie NEN zależy od ryzyka złośliwości (stopień zróżnicowania), zaawansowania (możliwe jest wykluczenie zmian przerzutowych przez adekwatne metody diagnostyki lokalizacyjnej), objawów hormonalnych w wyniku hipersekrekcji oraz ogólnego stanu chorego i współwystępowania innych chorób.

Podstawą jest postępowanie chirurgiczne – radykalne leczenie jest możliwe w przypadku choroby zlokalizowanej (I–III stopień zaawansowania). Korzyści z cytoredukcyjnego leczenia chirurgicznego (warunkiem jest możliwość zmniejszenia masy guza o $\geq 90\%$) dotyczą głównie przerzutów w wątrobie i wynikają ze zmniejszenia objawów hipersekrekcji hormonalnej.

Chirurgiczne leczenie paliatywne – w celu poprawy jakości życia – stosuje się na zasadach podobnych do obowiązujących w innych nowotworach przewodu pokarmowego.

Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi somatostatyny (SST), które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. W leczeniu radioizotopowym NEN wykorzystuje się znakowane analogi SST oraz pochodne mIBG. W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.

2.1.2. Nowotwory neuroendokrynne płuca

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy NEN (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkokomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynego). Rakowiaki typowe płuca cechują się przede wszystkim miejscowo naciekającym wzrostem i niewielkim ryzykiem przerzutowania. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30–50% przypadków.

Epidemiologia

25% wszystkich guzów neuroendokrynnych stanowią guzy umiejscowione w układzie oddechowym. Zapadalność w populacji europejskiej 2003 roku wyniosła 1,57 / 100 000 mieszkańców (ESMO 2012).

Obraz kliniczny

Pierwotny rak płuca jest nowotworem pochodzącym z komórek nabłonkowych. Około 95% wszystkich raków płuca stanowią 4 typy histologiczne: rak gruczolowy (około 40% – najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (około 30%), rak drobnokomórkowy (około 15%) oraz rak wielkokomórkowy (około 10%). Szczegółowa – nadal obowiązująca – klasyfikacja nabłonkowych nowotworów płuca według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, World Health Organization) została wprowadzona w 2004 roku (tab. 1) z uwzględnieniem kryteriów ustalonych na podstawie mikroskopowej oceny materiału pooperacyjnego, które w przypadku zaawansowanych nowotworów miały ograniczoną wartość. Rozszerzenie możliwości diagnostyki (w tym możliwość uzależnienia interpretacji wyników mikroskopowych badań od metody uzyskania materiału) uzasadnia wprowadzenie zmodyfikowanej klasyfikacji gruczolakoraka, którą zaproponowało w 2011 roku Międzynarodowe Stowarzyszenie do Badań nad Rakiem Płuca (IASLC, International Association for the Study of Lung Cancer).

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) różni się od pozostałych typów histologicznych pod względem wielu cech biologicznych i klinicznych (wysoki wskaźnik proliferacji, krótki czas podwojenia masy guza, wybitna skłonność do tworzenia wczesnego rozsiewu krwiopochodnego, chemiowrażliwość i promieniowrażliwość). Wspomniane odrębności są podstawą stosowanego w praktyce podziału na DRP i niedrobnokomórkowe raki płuca (NDRP). Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie: GX – różnicowanie niemożliwe do określenia, G1 – różnicowanie dobre, G2 – różnicowanie umiarkowane, G3 – różnicowanie niskie i G4 – różnicowanie nieobecne. Określenie stopnia histologicznej złośliwości ma ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji na temat wyboru leczenia. Rokowanie chorych na raka płuca zależy przede wszystkim od pierwotnego stopnia zaawansowania, natomiast wiek i płeć chorych oraz histologiczny typ – w przypadku NDRP – mają mniejsze znaczenie. U chorych w zaawansowanym stadium nowotworu istotne znaczenie rokownicze mają stan sprawności i ubytek masy ciała w okresie poprzedzającym rozpoznanie. W zaawansowanym NDRP rokownicze znaczenie ma również stan niektórych genów (np. obecność aktywującej mutacji w genie EGFR w komórkach nowotworu – lepsze rokowanie), a w DRP istotne są biochemiczne wskaźniki masy nowotworu [wysoka aktywność dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH) – gorsze rokowanie].

Diagnostyka

Badania podmiotowe

W przypadku podejrzenia raka płuca badanie podmiotowe składa się z wywiadu w kierunku objawów (tab. 2) oraz odnośnie do czynnego i biernego narażenia na dym tytoniowy (szczególnie duże narażenie u osób powyżej 50. roku życia, palących powyżej 20 paczkolet i/lub narażonych na czynniki rakotwórcze), rodzinnego występowania nowotworów oraz narażenia zawodowego.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym osób z podejrzeniem raka płuca należy szczególnie uwzględnić:

- objawy związane ze zwężeniem lub obturacją oskrzela (osłabienie szmeru pęcherzykowego, zlokalizowane świsty nad zajęтым oskrzelem, szmer oskrzelowy lub tchawiczy);
- powiększenie węzłów chłonnych (zwłaszcza węzłów nadobojczykowych);
- objawy obecności płynu w jamie opłucnej (stłumienie odgłosu opukowego, osłabienie szmeru pęcherzykowego);
- objawy obecności płynu w worku osierdziowym i naciekania mięśnia sercowego (powiększenie sylwetki serca, osłabienie tonów serca, poszerzenie żył szyjnych, powiększenie wątroby, refluks wątrobowo-żylny, niska amplituda ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu serca);
- objawy zespołu żyły głównej górnej (obrzęk twarzy, powiększenie obwodu szyi, obrzęk kończyn górnych, poszerzenie żył szyjnych i na ścianie klatki piersiowej, zasinienie skóry twarzy i błon śluzowych);
- powiększenie wątroby;
- bolesność uciskowa w zakresie układu kostnego i ściany klatki piersiowej;
- objawy paranowotworowe;
- objawy ze strony ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego.

Leczenie

Podstawowe leczenie, opiera się o leczenie chirurgiczne. W zaawansowanej chorobie, oraz w nowotworach dających przerzuty stosuje się obok leczenia chirurgicznego, chemioterapię. W ramach chemioterapii stosuje się analogi somatostatyny, interferon alfa, inhibitory kinazy tyrozynowej i inne. Dopuszcza się stosowanie streptozocyny w terapii złożonej, wraz z 5-fluorouracyłem lub dokсорubicyną (ESMO 2012).

2.1.3. Opis świadczeń alternatywnych

Aktualnie w ramach programów lekowych finansowane ze środków publicznych są następujące technologie lekowe:

- Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca: pemetreksed; docetaksel; gefitynib; erlotynib;
- Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego: bewacyzumab; cetuksymab; panitumumab;
- Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST): imatynib; sunitynib.

Z przedstawionych technologii medycznych jedynie sunitynib stanowi alternatywę leczenia wymienianą w rekomendacjach klinicznych. Ewerolimus również wymieniany w rekomendacjach dostępny jest w ramach programu lekowego leczenia raka nerki. Ponadto część leków zalecanych w terapii nowotworów objętych przedmiotowym wnioskiem refundowana jest w ramach chemioterapii.

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
Interferon alfa	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m., 1 amp. a 1 ml	1024.1, interferon alfa lub 1024.2, interferon alfa recombinatum 2a lub 1024.3, interferon alfa recombinatum 2b	105,84	112,19	Zał. C.32., C.33., C.34.: Inne wskazania	bezpłatne
	Alfaferone, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml, 1 amp. a 1 ml		211,68	224,38		
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 3 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml		50,33	53,35		
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 6 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml		100,67	106,7		
	Roferon-a, roztwór do wstrzykiwań, 9 mln j.m./0,5 ml, 1 strzyk. a 0,5 ml		150,99	160,05		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 25 mln j.m./2,5 ml, 1 fiol. a 2,5 ml + 6 zest		419,58	444,75		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 15 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest.		302,1	320,23		
	IntronA, roztwór do wstrzykiwań, 25 mln j.m./ml, 1 doz. a 1,2 ml + 12 zest		503,49	533,7		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.																																																																																																																																																		
Capecita binum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg, 60 tabl.	1006.0, Capecita binum	267,79	283,86	Zał. C.5.: 16.9 żołądek nieokreślony; 18.9 okrężnica nieokreślona.	bezpłatne																																																																																																																																																		
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg, 120 tabl.		1776,33	1882,91			Oxaliplatinum	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,79	Zał. C.46.: 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona	bezpłatne	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	86,4	91,58	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	162	171,72	Oxaliplatin KABI, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	40,5	42,93	Oxaliplatin KABI, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	81	85,86	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	45,54	48,27	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	91,09	96,54	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 0,15 g	136,63	144,81	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	43,2	45,79	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	86,4	91,58	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	162	171,72	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	43,2	45,79	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	81	85,86	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	151,2	160,27	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 10 ml	194,4	48,27	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 20 ml	378	96,54	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 30 ml	540	144,81	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	43,74	46,36	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	81	85,86	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	154,44	163,71	Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,16	Zał. C.20. 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	bezpłatne	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	36,72	38,92	Adriblastina R.D., proszek i rozp. do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof.	10,93	9,16	Adriblastina R.D., proszek do r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof.	36,72	38,92	BIORUBINA , proszek do r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml	8,96	9,16	BIORUBINA, proszek do r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 36 ml	37,8	40,07	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml	8,96	9,16	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml	34,56	36,63	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml	9,01	9,16	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml	43,2	45,79	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml	86,4	91,58	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml	172,8	183,16	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	16,09	9,16	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	30,24	18,32	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml	38,88	41,21	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 75 ml	103,68	109,9	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	138,24	146,53	Doxorubicinum Accord, koncentrat do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25ml	36,73	38,93	Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i inf., 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	C.26.: 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona;	bezpłatne	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml	14,57	15,44	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg, 5 amp. a 5 ml	18,21	19,3	Fluorouracil 1000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml	14,57	15,44	Fluorouracil 500 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	7,56	7,72	Fluorouracil 5000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	72,85	77,22	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	3,53
Oxaliplatinum	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,79	Zał. C.46.: 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona	bezpłatne																																																																																																																																																		
	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		86,4	91,58																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin KABI, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml		162	171,72																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin KABI, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		40,5	42,93																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin KABI, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		81	85,86																																																																																																																																																				
	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		45,54	48,27																																																																																																																																																				
	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		91,09	96,54																																																																																																																																																				
	Oksaliplatyna medac, proszek do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 0,15 g		136,63	144,81																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		43,2	45,79																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		86,4	91,58																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Hospira, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml		162	171,72																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		43,2	45,79																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		81	85,86																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin Teva, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml		151,2	160,27																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 10 ml		194,4	48,27																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 20 ml		378	96,54																																																																																																																																																				
	Oxaliplatin-Ebewe, proszek do infuzji, 150 mg, 1 fiol. a 30 ml		540	144,81																																																																																																																																																				
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		43,74	46,36																																																																																																																																																				
	Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		81	85,86																																																																																																																																																				
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 5 mg/ml, 1 fiol. a 40 ml	154,44	163,71																																																																																																																																																						
Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	9,16	Zał. C.20. 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	bezpłatne																																																																																																																																																		
	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml		36,72	38,92																																																																																																																																																				
	Adriblastina R.D., proszek i rozp. do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof.		10,93	9,16																																																																																																																																																				
	Adriblastina R.D., proszek do r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof.		36,72	38,92																																																																																																																																																				
	BIORUBINA , proszek do r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml		8,96	9,16																																																																																																																																																				
	BIORUBINA, proszek do r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 36 ml		37,8	40,07																																																																																																																																																				
	BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml		8,96	9,16																																																																																																																																																				
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml		34,56	36,63																																																																																																																																																				
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml		9,01	9,16																																																																																																																																																				
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml		43,2	45,79																																																																																																																																																				
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml		86,4	91,58																																																																																																																																																				
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml		172,8	183,16																																																																																																																																																				
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml		16,09	9,16																																																																																																																																																				
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		30,24	18,32																																																																																																																																																				
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml		38,88	41,21																																																																																																																																																				
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 75 ml		103,68	109,9																																																																																																																																																				
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml		138,24	146,53																																																																																																																																																				
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25ml		36,73	38,93																																																																																																																																																				
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i inf., 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	76,7	C.26.: 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona;	bezpłatne																																																																																																																																																		
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml		14,57	15,44																																																																																																																																																				
	5 Fluorouracil - Ebewe, r-r do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg, 5 amp. a 5 ml		18,21	19,3																																																																																																																																																				
	Fluorouracil 1000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		14,57	15,44																																																																																																																																																				
	Fluorouracil 500 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		7,56	7,72																																																																																																																																																				
	Fluorouracil 5000 medac, r-r do wstrzykiwań, 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml		72,85	77,22																																																																																																																																																				
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml		3,53	3,74																																																																																																																																																				
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		7,34	7,72																																																																																																																																																				

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml, 1 fiol. a 20 ml		14,15	15		
	Fluorouracil Accord, r-r do wstrzykiwań lub inf., 50 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml		70,25	74,47		
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps.	1080.0, Temozolomidum	27	28,62	Zał. C.64.: Inne wskazania	bezpłatne
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps.		108	114,48		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps.		518,4	549,5		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps.		756	801,36		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps.		972	1030,32		
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps.		1447,2	1534,03		
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps.		218,16	152,26		
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps.		1090,8	761,29		
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps.		2727	1903,23		
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g, 5 kaps.		1527,12	1065,81		
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps.		1963,44	1370,33		
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps.		54,54	38,06		
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps.		35,91	38,06		
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps.		143,64	152,26		
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps.		718,2	761,29		
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps.		1005,48	1065,81		
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps.		1292,76	1370,33		
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps.		1795,5	1903,23		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps.		35,91	38,06		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps.		143,64	152,26		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps.		718,2	761,29		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps.		1005,48	1065,81		
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps.		1292,76	1370,33		
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps.	1795,5	1903,23				
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml, 5 amp. a 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	37,8	40,07	Zał. C.45.: 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	bezpłatne
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml, 5 amp. a 1 ml		48,6	51,52		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml		5241,24	5555,71		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml		3763,04	3988,82		
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml		2306,88	2445,29		
Lanreotidum	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol.s.subs.	1026.0, analogi somatostatyny	2148,12	2277,01	Zał. C.37.: 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	bezpłatne
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 amp.-strz.		2703,73	2865,95		
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz.		3604,62	3820,9		
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz a 0,5 ml		4514,86	4785,75		
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	11,45	Zał. C.24. : 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne	bezpłatne
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml		21,6	22,9		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml		43,2	45,79		
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml		86,4	91,58		
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	Zał. C.11.: 15.9. przełyk nieokreślony; 16.9. żołądek nieokreślony; 18.9. okrężnica nieokreślona; 34.3 płat dolny płuca lub	bezpłatne
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 25 mg, 1 fiol. a 50 ml		21,6	22,9		
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 100 ml		37,8	40,07		
	Cisplatin Teva, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		8,64	9,16		
	Cisplatin Teva, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63		

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Wskazania refundowane	Poziom odpłat.
	Cisplatin Teva, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml		67,5	71,55	oskrzele płatowe dolne	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml		8,64	9,16		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml		34,56	36,63		
	Cisplatinum Accord, koncentrat do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml		66,96	70,98		

Podsumowując, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 2. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie rekomendowane i refundowane w przedmiotowych wskazaniach
przełyk, nie określony (ICD10: C15.9);	dokсорubicyna, fluorouracyl, lanreotyd, cisplatyna, sunitynib
żołądek, nie określony (ICD10: C16.9);	kapecytabina, oksaliplatyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, oktreatyd, lanreotyd, etopozyd, cisplatyna, sunitynib
okrężnica, nie określona (ICD10: C18.9);	kapecytabina, oksaliplatyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, oktreatyd, lanreotyd, etopozyd, cisplatyna, sunitynib
płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3)	dokсорubicyna, oktreatyd, lanreotyd, etopozyd, cisplatyna

2.1.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 3. Liczba zachorowań w podziale na kody rozpoznai (populacja szersza niż w zleceniu)

Kod ICD	C15		C16		C18		C34	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
2008	895	243	3265	1839	4298	3961	14130	5319
2009	1025	250	3409	1755	4612	4205	14703	5900
2010	929	243	3399	1877	4819	4301	14794	6038

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/km/> dostęp 11.09.2013

2.2. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.2.1. Interwencje

2.2.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Streptozocyna

Nazwa handlowa: Zanosar

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki cytostatyczne

Kod ATC: L 01 AD

Substancja chemiczna: streptozocyna

Postać farmaceutyczna: proszek, 1g

Dawkowanie: podaje się co 5-6 tygodni w dawce 0,5-1 mg / m² powierzchni ciała na tydzień w powolnym dożylnym wlewie kroplówkowym trwającym 6h lub co 6 tygodni 0,5 g / m² powierzchni ciała (po rozpuszczeniu w 100-200 ml 5% roztworu glukozy) przez pięć kolejnych dni w dożylnym wlewie kroplówkowym trwającym 30-45 min (Podlewski 2009).

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: brak pozwolenia EMA na dopuszczenie do obrotu.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: brak pozwolenia

Mechanizm działania: Streptozocyna należy do grupy pochodnych nitrozomocznika. Hamuje syntezę DNA i RNA. Działa szczególnie na komórki wysp trzustkowych. Słabo się wchłania z przewodu pokarmowego, dlatego jest stosowana pozajelitowo. Jest metabolizowana w wątrobie i wydalana przez nerki w ok 60-70% w

ciągu 24h z moczem. Okres półtrwania wynosi ok. 35 min. Streptozocyna nie przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego, przenikają natomiast jej metabolity (Podlewski 2009).

Przeciwwskazania: Niewydolność nerek i wątroby. Nie należy podawać jeśli leukocytów jest mniej niż $3 \times 10^9 / L$ a trombocytów $100 \times 10^9 / L$.

Tabela 4. Kraje, w których lek jest zarejestrowany

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Francja	Zanosar	CSP
Grecja		IFET
Kanada		Pfizer
Izrael		Pharmacia
USA		Teva
na podstawie: http://www.drugs.com/international/streptozocin.html (dostęp 10.09.2013 r.)		

2.2.1.2. Wskazania zarejestrowane

Streptozocyna jest stosowana w chemioterapii nowotworów. Wykazuje aktywność terapeutyczną w raku trzustki i rakowiaku (Podlewski 2009).

Nie odnaleziono charakterystyki produktu leczniczego.

2.2.1.3. Wskazania, których dotyczy wnioski

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: przelyk, 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).

2.2.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Tabela 5. Wskazania w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Ekspert	Stanowisko
Elżbieta Starosławska	Zgodnie z PUO 2013 jedynym wskazaniem do stosowania streptozocyny są neuroendokryne guzy trzustki. Lek podawany jest najczęściej z fluorouracylem i/lub doksorubicyną. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami European Society of Medical Oncology, lek może być stosowany w leczeniu chorych z rozpoznanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki lub oskrzelikowym rakiem neuroendokrynnym płuc. Podobne stanowisko zajęła także National Comprehensive Cancer Network dopuszczając stosowanie streptozocyny w guzach neuroendokrynnych trzustki, oraz rozszerzając wskazania dla preparatu do leczenia raka neuroendokrynnego nadnerczy oraz rakowiaka.

2.2.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Brak dotychczasowego postępowania administracyjnego w Polsce.

2.2.2. Komparatory

Jako komparatory dla streptozocyny w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie następujące schematy leczenia: interferon alfa; doksorubicyna; 5-fluorouracyl; doksorubicyna + 5-fluorouracyl; CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna; radioterapia + cyklofosamid; radioterapia + cyklofosamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat (badania randomizowane i nierandomizowane) i inne (opisy przypadków).

W rekomendacjach klinicznych z kolei wymieniane są następujące schematy leczenia: kapecytabina; kapecytabina + oksaliplatyna; okretotyd, lanreotyd; interferon alfa; sunitynib; ewerolimus; temozolomid; temozolomid + kapecytabina; temozolomid + kapecytabina + bewacyzumab; cisplatyna + etopozyd; 5-fluorouracyl + doksorubicyna.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
UKŁAD ODDECHOWY			
erlotynib			
<p>sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) we wskazaniu leczenia chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)</p>	<p>Stanowisko RP nr 102/2012 z dnia 30 października 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 92/2012 z dnia 30 października 2012 r</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”.</p> <p>Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia we wskazaniu i z ograniczeniami jak powyżej prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych. Uwagi Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej obejmują uwzględnienie w kryteriach kwalifikujących do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, • upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO). 	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl.powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach programu lekowego „Erlotynib - leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyliła się do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C 34)”. Prezes Agencji w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka, uważając za niezbędne przedstawienie propozycji (nie uwzględniającej bezpłatnego przekazywania testów diagnostycznych), skutkującej obniżeniem kosztu terapii wnioskowanym produktem leczniczym do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji. Na podstawie przedstawionej analizy klinicznej można wnioskować, iż stosowanie erlotynibu w porównaniu z chemioterapią znamiennie wydłuża czas wolny od progresji choroby, również znamiennie częściej obserwowano częściową odpowiedź na leczenie oraz obiektywną odpowiedź na leczenie. Biorąc pod uwagę złożoność choroby, terapia erlotynibem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i pozytywny wpływ na jakość życia chorych. Prezes Agencji przychyliła się do zdania Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej, przywołanego w stanowisku Rady Przejrzystości odnośnie uwzględnienia w kryteriach kwalifikacji do programu:</p> <ul style="list-style-type: none"> •braku przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym po wcześniejszym leczeniu miejscowym (leczenie chirurgiczne i/lub radioterapia) oraz bez objawów neurologicznych i bez konieczności zwiększania dawki glikokortykosteroidów w ciągu ostatniego miesiąca przed włączeniem do programu, •upośledzenia sprawności w stopniu 0-1 wg. klasyfikacji ECOG/WHO).
<p>w sprawie zmiany sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej erlotynib (Tarceva)” (w drugiej linii leczenia)</p>	<p>Stanowisko RK 47/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa Agencji nr 36/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotynib” (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><u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu 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</p>	<p>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 (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u>Prezes Agencji, przychyliła się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej 2, 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</p>

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.	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 przychyliła 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).
docetaxel			
w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum” (w pierwszej linii leczenia)	Stanowisko RK nr 42/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 31/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	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. <u>Uzasadnienie:</u> 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, docetaksel 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.	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. <u>Uzasadnienie rekomendacji</u> Prezes Agencji przychyliła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej 1, 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 docetaksel 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.
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie pacjentów z nowotworem złośliwym oskrzela i płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego docetaxelum**” w II linii leczenia	Stanowisko RK nr 43 /2011 z dnia 9 czerwca 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 32/2011 z dnia 9 czerwca 2011 r.	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”. <u>Uzasadnienie:</u> 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 zasadności 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	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”. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem 1 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”. Docetaksel 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.

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		zdrowotnego.	
pemetreksed			
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w terapii podtrzymującej)	Stanowisko RK nr 46/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.	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 roku nie rekomenduje leczenia podtrzymującego chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Rekomendacja PTO zaleca jedynie rozważenie leczenia uzupełniającego u wybranych chorych.	
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w pierwszej linii leczenia)	Stanowisko RK nr 44/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.	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”. <u>Uzasadnienie:</u> 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.	
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej pemetreksed (Alimta)” (w drugiej linii leczenia)	Stanowisko RK nr 45/2011 z dnia 9 czerwca 2011r.	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”. <u>Uzasadnienie:</u> 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 docetakselem w II linii leczenia w podgrupie chorych z rakiem gruczolowym 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 docetakselem. Wyniki analiz farmakoekonomicznych wskazują na poprawę efektywności kosztowej pemetreksedu w II linii leczenia po uwzględnieniu nowych propozycji cenowych leku, w porównaniu z efektywnością kosztową ocenianą w oparciu o aktualne ceny produktu.	
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)”	Stanowisko RK nr 63/19/2010 z dnia 7 września 2010r.	Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta)” – 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 opłucnej). 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 płuca. 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.	

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
gefitynib			
w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w pierwszej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 48/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.	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. <u>Uzasadnienie:</u> W opinii Rady Konsultacyjnej świadczenie opieki zdrowotnej „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, gefitynib 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 tylko w przypadku finansowania badania diagnostycznego (identyfikującego mutację aktywującą EGFR) przez płatnika.	
w sprawie zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej gefitynib (Iressa)” (w drugiej linii leczenia) jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 49/2011 z dnia 09 czerwca 2011r.	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. <u>Uzasadnienie:</u> Terapia gefitynibem nie wpływa na twarde punkty końcowe 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.	
bewacyzumab			
w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”	Stanowisko RK nr 87/27/2010 z dnia 20 grudnia 2010r.	Działając na podstawie zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany jego poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków jego realizacji w odniesieniu do świadczeń gwarantowanych (rozumianych jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej) [...] „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”, opierając się na dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny analizach farmakoekonomicznych dotyczących produktu leczniczego Avastin® (bewacyzumab) stosowanego z paklitakselem i karboplatyną w leczeniu I linii chorych na zaawansowanego niedrobnokomórkowego raka płuca, typ adenocarcinoma, i raporcie zawierającym ocenę analityczną tych analiz, 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). <u>Uzasadnienie stanowiska:</u> 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.	
PRZEWÓD POKARMOWY			
trastuzumab			
w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka”	Stanowisko RK nr 100/2011 z dnia 21 listopada 2011 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 84/ 2011 z dnia 21 listopada 2011 r.	Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%. <u>Uzasadnienie:</u> Chemioterapia w skojarzeniu z trastuzumabem jest postępowaniem paliatywnym w leczeniu pacjentów z HER2-dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub gruczolakorakiem połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu	Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%. <u>Uzasadnienie rekomendacji:</u> Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem1 Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Trastuzumab we wskazaniu rak żołądka” poprzez finansowanie go w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia ceny leku o 50%. Trastuzumab w skojarzeniu z chemioterapią (cisplatyna i fluorouracyl lub kapecytabina) jest wskazany w leczeniu paliatywnym pacjentów z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia żołądkowo-przełykowego, których nie poddawano

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
		choroby rozsiaanej. Choć badania kliniczne potwierdzają znamienne wydłużenie mediany przeżycia całkowitego (o 4,6-5,7 mies.) u pacjentów poddawanych chemioterapii w skojarzeniu z trastuzumabem w porównaniu z pacjentami poddawanyymi wyłącznie chemioterapii, jednak koszt leczenia produktem Herceptin jest bardzo wysoki (wzrost kosztów całkowitych terapii jednego chorego o ok. zł). Rada rekomenduje zatem finansowanie trastuzumabu w ramach programu terapeutycznego, pod warunkiem obniżenia jego ceny o 50%.	wcześniej terapii przeciwnowotworowej z powodu choroby rozsiaanej. Trastuzumab powinien być stosowany wyłącznie u pacjentów z rakiem żołądka z przerzutami, u których stwierdzono w komórkach guza nadekspresję HER2, określaną jako IHC2+ i potwierdzoną wynikami SISH lub FISH lub przez wynik IHC3+. W diagnostyce guza powinny być zastosowane odpowiednie i zwalidowane metody oceny. Na podstawie dostępnych badań klinicznych można wnioskować, iż terapia trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do samej chemioterapii istotnie statystycznie wydłuża czas przeżycia całkowitego oraz czas przeżycia wolnego od progresji. Jednocześnie koszt leczenia chemioterapią z trastuzumabem jest bardzo wysoki - całkowity koszt terapii jednego pacjenta z HER2 dodatnim gruczolakorakiem żołądka z przerzutami lub połączenia przełykowo-żołądkowego wynosi PLN, podczas gdy koszt standardowo stosowanej chemioterapii wynosi PLN. Mając na uwadze powyższe, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej Prezes Agencji uważa za uzasadnione obniżenia ceny leku o 50%. Preparat Herceptin (trastuzumab) jest aktualnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.
tegafur + gimeracyl + oteracyl			
w sprawie oceny leku Teysuno (tegafur + gimeracyl + oteracyl), we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych	Stanowisko RK nr 78/2013 z dnia 27 maja 2013	Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Teysuno (tegafur +gimeracyl +oteracyl) we wskazaniu: leczenie w skojarzeniu z cisplatyną zaawansowanego raka żołądka u dorosłych. <u>Uzasadnienie:</u> Teysuno jest nowym, doustnym produktem leczniczym produkowanym w Japonii i zawiera stałe proporcje trzech substancji aktywnych: tegafuru (prekursor 5-fluorouracylu (5-FU) o silnym działaniu przeciwnowotworowym), gimeracylu (inhibitor DPD zapobiegający rozkładowi 5-FU) oraz oteracylu (inhibitor fosforybozylotransferazy orotanowej [OPRT] zmniejszający aktywność 5-FU w prawidłowej błonie śluzowej żołądka i jelit). Lek ma podobną skuteczność jak obecnie powszechnie stosowane: fluorouracyl w skojarzeniu z cisplatyną oraz kapecytabina w skojarzeniu z cisplatyną. Z ograniczonych badań klinicznych wynika, że lek może mieć mniejsze działania niepożądane, aczkolwiek wiele badań jest jeszcze w toku. Ogólny koszt stosowania tego nowego produktu leczniczego jest nieznacznie niższy w porównaniu do podobnych mu, ale sprawdzonych w wielu badaniach klinicznych leków stosowanych w nieoperacyjnym i zaawansowanym raku żołądka. Zdaniem Rady Przejrzystości obecnie przedwczesna jest refundacja tego leku.	
bewacyzumab			
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego	Rekomendacja nr 57/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 8 sierpnia 2011 r.	Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowia projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania bewacyzumabu wyłącznie w leczeniu chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esico-odbytniczego, rak odbytnicy) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie zaawansowanego raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” na okres trzech lat, u pacjentów z zaawansowanym rakiem jelita grubego, w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia, po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Prezes Agencji przychyliła się do uwagi Rady Konsultacyjnej 1, iż koszty terapii przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab w ocenianym wskazaniu wydają się być niewspółmiernie wysokie do osiągniętych efektów zdrowotnych i działań niepożądanych powodowanych przez lek i przy uwzględnieniu progu opłacalności dla świadczeń w Polsce [...].	
w sprawie finansowania ze środków publicznych bewacizumabu (Avastin) w leczeniu pierwszego rzutu	Uchwała nr 41/11/2008 z dnia 6 sierpnia 2008 r.	Wobec poważnych braków i niskiej jakości analiz przedłożonych przez wnioskodawcę Rada Konsultacyjna 1 stwierdziła, iż nie może zająć stanowiska w sprawie finansowania bewacizumabu (Avastin) w leczeniu pierwszego rzutu pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. Rada Konsultacyjna zgłosiła szereg zastrzeżeń do materiałów dołączonych przez wnioskodawcę do wniosku o wdrożenie programu terapeutycznego dotyczących w szczególności:	

Świadczenie	Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami		<p>1. bezpieczeństwa - w analizie wnioskodawcy mediana wieku pacjentów w badaniu sprawdzającym częstość działań niepożądanych była niż średnia wieku populacji docelowo leczonej, co przy najnowszych ostrzeżeniach FDA donoszących, że u 87% chorych przyjmujących Avastin, wystąpiły ciężkie i zagrażające życiu działania niepożądane. 3 i 4 stopnia (nadciśnienie, zakrzepica jamy brzusznej, zakrzepica żył głębokich, neutropenia, leukopenia), może sugerować celowe zaniżenie wieku, dla wykazania mniejszą częstość występowania działań niepożądanych;</p> <p>2. populacji – w analizie ekonomicznej nie uwzględniono grupy pacjentów przyjmującej 5-fluorouracyl z folinianem wapnia (5FU/LV), a jedynie grupę przyjmującą 5-FU/LV z irinotekaniem, co znacząco zaniżyło koszty terapii;</p> <p>3. oszacowania kosztów terapii - przy szacowaniu kosztów nie uwzględniono kosztów monitorowania mających na celu ocenę skuteczności terapii; nie uwzględniono też działań niepożądanych bewacizumabu, a także poza sprawdzeniem wpływu zmniejszenia ceny bewacizumabu nie wykonano analizy wrażliwości.</p>	
znakowane radioizotopowo peptydy			
w sprawie zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RP nr 72/2013 z dnia 20 maja 2013 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne” jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych zastosowania znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynne u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym, w ramach leczenia szpitalnego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Dane z piśmiennictwa (Bushnell 2003, Filice 2012) wskazują, że odpowiedź na leczenie znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny w subpopulacji chorych z nieoperacyjnymi guzami neuroendokrynnymi, wykazującymi ekspresją receptora dla SST, odnotowywana jest w 30 do 70% przypadków, w znaczącym klinicznie odsetku przypadków uzyskuje się też stagnację choroby. Zdaniem Rady, w ślad za rekomendacjami PSGN, wskazaniem do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST powinna być wysoka ekspresja receptora dla SST potwierdzona w badaniu scyntygraficznym (III klasa gromadzenia, bądź klasa IV w przypadku zmian zlokalizowanych w wątrobie). W Polsce, dostępne komercyjnie SSTA są poddawane znakowaniu za pomocą nuklidów: 90Y, 177Lu w Instytucie Energii Atomowej POLATOM w Świerku. Dostępność krajowej technologii znakowania radioizotopowego przyczynia się do racjonalizacji kosztów leczenia, alternatywę stanowiłoby leczenie za granicą.</p>	

3. *Opinie ekspertów*

Jedyny ekspert od którego otrzymano opinię nie wypowiedział się na temat zasadności finansowania streptozocyny ze środków publicznych.

4. *Rekomendacje kliniczne i refundacyjne*

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przedmiotowych wskazaniach (1 wytyczne dotyczące postępowania w rakowiakach – NCCN 2013; 2 rekomendacje ESMO dotyczące guzów neuroendokrynnych układu oddechowego i przewodu pokarmowego – ESMO 2012, ESMO 2012a; 5 rekomendacji Polskiej Unii Onkologii, oraz dwie publikacje o charakterze przeglądu – 1 francuską, Rougier 2000 oraz jedną międzynarodową Firling 2012). W Polskich wytycznych streptozocyna wymieniana jest jedynie w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2013 dopuszcza się leczenie rakowiaków streptozocyna w kombinacji z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych płuca streptozocyna zalecana jest w dalszych liniach leczenia w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego streptozocyna w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną zalecana jest w pierwszej linii leczenia farmakologicznego u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
NCCN 2013; (USA) wytyczne praktyki klinicznej w nowotworach neuroendokrynych	<p><u>Chemioterapia systemowa zaawansowanych rakowiaków</u></p> <p>Odpowiedź na terapię jest zazwyczaj niska, zazwyczaj nie obserwuje się wydłużenia PFS. Oceniano skuteczność kapecytabiną w badaniu II fazy, nie zanotowano istotnie statystycznych różnic w odpowiedzi na leczenie, u 13 z 19 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby. Terapię złożoną kapecytabiną i oksaliplatyną oceniano w badaniu II fazy, odpowiedź na leczenie uzyskano u 23% pacjentów ze słabo zróżnicowanym NET oraz u 30% pacjentów z dobrze zróżnicowanym NET. Oceniano skuteczność 5-fluorouracylu w badaniu II fazy (E1281) w kombinacji ze <u>streptozocyną</u> lub doksorubicyną. Odpowiedź na leczenie w obu ramionach wyniosła 16%. Dakarbazyna podawana była jako terapia ostatniej szansy, współczynnik odpowiedzi na terapię wyniósł 8%. Odpowiedź na leczenie temozolomidem w zaawansowanym rakowiaku występuje rzadko. Siła powyższych rekomendacji została ustalona przez panel ekspertów na poziomie równym 3.</p>
ESMO 2012, (Europa) wytyczne praktyki klinicznej w nowotworach układu oddechowego i grasicy opracowane przez European Society of Medical Oncology (ESMO 2012)	<p><u>Postępowanie w wyraźnie zlokalizowanych guzach</u></p> <p>Podstawowe leczenie opiera się o leczenie chirurgiczne, zależne od rozmiaru, lokalizacji i rodzaju tkanki (III,A). Powinno unikać się pneumonektomii, z wyjątkiem szczególnych przypadków. (III, A)</p> <p><u>Postępowanie w przypadku zaawansowanego / dającego przerzuty nowotworu</u></p> <p>Leczenie cytotoksyczne w połączeniu z leczeniem chirurgicznym stanowią podstawę terapii nowotworów zlokalizowanych w obrębie grasicy i oskrzeli. Niemniej jednak dostępne schematy chemioterapii wykazują niską skuteczność. (III, A)</p> <p>Chemioterapia wolno dzielącego się drobnokomórkowego raka płuc opiera się na analogach somatostatyny oraz interferonie alfa. (III, B)</p> <p>Leczenie takie przynosi częściową remisję na poziomie 5-10%, stabilizację choroby na poziomie 30-50% oraz poprawę stanu pacjentów w 40-60% przypadków. Leczenie w oparciu o inhibitory kinazy tyrozynowej (np. sunitynib) lub ewerolimus zbadano wyłącznie w małych badaniach, których głównym celem nie była ocena skuteczności tych leków w neuroendokrynych guzach płuca. Leki te wpływają głównie na stabilizację choroby (5-10%) (III, B)</p> <p>W guzach niesekrecyjnych stosowanie analogów somatostatyny jest kontrowersyjne, jednakże korzystne wyniki badania PROMID nad długoterminowym stosowaniem oktreotydu w NET jelita cienkiego dają podstawy do tej terapii (III,B)</p> <p>Opcją chemioterapii zarówno w przypadkach NET typowych jak i nietypowych jest <u>streptozocyna</u> w połączeniu z 5-fluorouracylem/doksorubicyną (?)</p> <p>Temozolomid w monoterapii lub w terapii złożonej z kapecytabiną oraz czasem bewacizumabem wykazały efektywność kliniczną (III, B)</p> <p>Kombinacja cisplatyny oraz etopozydu używana jest głównie w szybko dzielących się guzach (III, B)</p> <p>W większości chemioterapia nie daje zadowalających efektów z wyłączeniem terapii temozolomidem w monoterapii lub terapii złożonej (III, B)</p> <p>Ewerolimus wykazał skuteczność kliniczną w porównaniu z placebo (II, A)</p>
ESMO 2012, (Europa) wytyczne praktyki klinicznej w neuroendokrynych nowotworach układu pokarmowego opracowane przez European Society of Medical Oncology (ESMO 2012a)	<p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Chemioterapia rekomendowana jest w NET, w NET dających przerzuty. Skuteczność chemioterapii w klasycznych rakowiakach jest niska, a współczynnik odpowiedzi na leczenie nie przekracza 15% (III, A)</p> <p>Leczenie cytotoksyczne powinno być stosowane u pacjentów z przerzutami do wątroby, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe w schemacie <u>streptozocyna</u> + 5-fluorouracyl / doksorubicyna. Odpowiedź na leczenie sięga 35-40% (II,B).</p> <p>W przypadku guzów dających przerzuty do wątroby możliwe jest również zastosowanie chemioterapii w oparciu o cisplatynę / etopozyd. Nie ustalono konsensusu postępowania w przypadku słabo zróżnicowanych NET, jednakże ostatnie badania retrospektywne wskazują na pewną skuteczność temozolomidu w monoterapii bądź w terapii złożonej z kapecytabiną +/- bewacizumab. (III,B)</p> <p>Obiecujące wyniki uzyskano również używając –fluorouracyl dożylnie lub kapecytabinę doustnie w połączeniu z oksaliplatyną. (?)</p>
PUO 2011a, (Polska) Rak przelyku i połączenia przełykowo-żołądkowego. Zalecenia reprezentują stanowisko	<p><u>Chemioterapia okołoperacyjna</u></p> <p>Standardem leczenia gruczolakoraka połączenia przełykowo-żołądkowego w stadium zaawansowania miejscowego jest CTH okołoperacyjna schematem ECF we wlewie ciągłym lub cisplatyną z FU w 5-dniowym wlewie przedłużonym (patrz podrozdział Rak żołądka). Taka terapia zwiększa częstość doszczętnych resekcji oraz znacząco wydłuża czas przeżycia i czas do nawrotu.</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja		
<p>autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</p>	<p>Chemioterapia paliatywna Największą skuteczność mają programy 2- lub 3-lekowe z solami platyny, fluoropirymidyną, ± antracykliną lub docetaksemem. U chorych na raka gruczołowego połączenia przetykowo-żołądkowego z nadekspresją HER2, opcją leczenia 1. linii jest trastuzumab w skojarzeniu z cisplatyną i FU lub kapecytabiną. W raku płaskonabłonkowym, z wyjątkiem terapii anty-HER2, stosuje się schematy CTH podobne jak w gruczolakoraku – najczęściej cisplatynę z FU. Nie udowodniono wpływu leczenia na poprawę rokowania.</p>		
<p>PUO 2011a, (Polska) Nowotwory żołądka. Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</p>	<p>Chemioterapia okołoperacyjna Wykazano zwiększenie o 13% odsetka 5-letnich przeżyć u chorych otrzymujących CTH okołoperacyjną, według schematu ECF [epirubicyna, cisplatyna, fluorouracyl (FU) we wlewie ciągłym], a także u chorych leczonych cisplatyną z FU (38 v. 24%). Ze względu na wygodę podawania, w wielu ośrodkach stosowana jest kapecytabina (schemat ECX) zamiast FU we wlewach przedłużonych, choć postępowanie to opiera się tylko na porównywalnej skuteczności tych dwóch leków w terapii paliatywnej. Leczenie okołoperacyjne składa się z 3 cykli CTH przed leczeniem chirurgicznym oraz 3 cykli po operacji (ECF) albo 2–3 kursów przed zabiegiem i 3–4 po nim (cisplatyna z FU). Doświadczenie japońskie z lekiem S-1 wskazuje na poprawę rokowania po zastosowaniu uzupełniającej CTH, nie ma to jednak przeniesienia na populację nieazjatycką. Niektóre metaanalizy dotyczące chorych pochodzących z krajów innych niż azjatyckie sugerują, że uzupełniająca CTH może nieznacznie wydłużyć czas przeżycia w porównaniu z wyłącznym leczeniem operacyjnym, jednak samodzielnej CTH pooperacyjnej (bez leczenia przedoperacyjnego) nie można uznać za standardowe i zalecane postępowanie. Leczenie uogólnionego raka żołądka Wybór schematu terapii powinien zależeć od stanu sprawności chorych oraz profilu działań niepożądanych leków cytotoksycznych. Metaanalizy wskazują, że kapecytabina jest nieco skuteczniejsza niż FU oraz że schematy 3-lekowe zawierające antracyklinę mają przewagę nad 2-lekowymi. Z powodu toksyczności należy unikać stosowania FU w postaci wstrzyknięć, a nie ciągłych wlewów. Do schematów CTH o największej skuteczności należy skojarzenie soli platyny (cisplatyna lub oksaliplatyna) z fluoropirymidyną oraz epirubicyną (ECF, ECX, EOX – tab. 7). Dodanie docetakselu do CTH zawierającej FU i cisplatynę (DCF) wpływa na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu z terapią 2-lekową, ale wiąże się z większą toksycznością, dlatego zalecana jest profilaktyka pierwotna granulopoetynami. Zastąpienie FU kapecytabiną oraz cisplatyny oksaliplatyną w schemacie ECF nie zmniejsza skuteczności leczenia, natomiast jest lepiej akceptowane przez chorych, nie wymaga dożylnego nawadniania i podawania ciągłych wlewów wymagających centralnego dostępu żylnego. Co więcej, w badaniu III fazy wykazano, że czas przeżycia chorych leczonych schematem EOX był nieco dłuższy niż grupy otrzymującej ECF (odsetek 1-rocznych przeżyć 47 v. 38%). Porównywalną skuteczność z CTH zawierającą sole platyny i FU ma irynotekan z FU oraz folinianem wapnia, zwłaszcza u chorych z przeciwwskazaniami do podania cisplatyny. Monoterapię FU można zastosować u chorych w gorszym stopniu sprawności, z przeciwwskazaniami do leczenia antracyklinami lub pochodnymi platyny. Dodanie trastuzumabu do CTH cisplatyną i fluoropirymidyną w leczeniu 1. linii chorych z guzami wykazującymi nadekspresję HER2 zwiększa medianę czasu przeżycia prawie o 3 miesiące. Największą korzyść odnoszą chorzy z nadekspresją receptora ocenioną immunohistochemicznie na 3+, której z reguły towarzyszy amplifikacja genu (mediana 17,9 v. 12,3 mies.). Wybrane schematy chemioterapii stosowane w leczeniu okołoperacyjnym oraz paliatywnym raka żołądka</p> <table border="0"> <tr> <td data-bbox="338 970 1220 1425"> <p>DCF Docetaksel 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1.; Cisplatyna 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 4-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 750 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. co 4 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli</p> <p>ECF Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 200 mg/m²/dobę <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli w leczeniu paliatywnym, 6 cykli w leczeniu okołoperacyjnym (3 przed zabiegiem i 3 po zabiegu)</p> <p>ECX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> <p>EOX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Oksaliplatyna 130 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> </td> <td data-bbox="1225 970 2105 1425"> <p>XP Kapecytabina 2000 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14.; Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2–4-godzinny, dzień 1.; cykle co 3–4 tygodnie</p> <p>FUP Fluorouracyl 750–1000 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1. cykle co 4 tygodnie W leczeniu okołoperacyjnym: Fluorouracyl 800 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 100 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. co 28 dni (2–3 cykle przez zabiegiem i 3–4 po zabiegu)</p> <p>ELF Folinian wapniowy 300 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3.; Etopozyd 120 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 30–60-minutowy, dzień 1.–3.; Fluorouracyl 500 mg/m²/d., <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3. cykle co 4 tygodnie</p> <p>Trastuzumab z XP/FUP Trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, kolejne dawki 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.; kontynuowany po zakończeniu CTH aż do progresji lub toksyczności; Cisplatyna 80</p> </td> </tr> </table>	<p>DCF Docetaksel 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1.; Cisplatyna 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 4-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 750 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. co 4 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli</p> <p>ECF Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 200 mg/m²/dobę <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli w leczeniu paliatywnym, 6 cykli w leczeniu okołoperacyjnym (3 przed zabiegiem i 3 po zabiegu)</p> <p>ECX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> <p>EOX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Oksaliplatyna 130 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p>	<p>XP Kapecytabina 2000 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14.; Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2–4-godzinny, dzień 1.; cykle co 3–4 tygodnie</p> <p>FUP Fluorouracyl 750–1000 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1. cykle co 4 tygodnie W leczeniu okołoperacyjnym: Fluorouracyl 800 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 100 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. co 28 dni (2–3 cykle przez zabiegiem i 3–4 po zabiegu)</p> <p>ELF Folinian wapniowy 300 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3.; Etopozyd 120 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 30–60-minutowy, dzień 1.–3.; Fluorouracyl 500 mg/m²/d., <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3. cykle co 4 tygodnie</p> <p>Trastuzumab z XP/FUP Trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, kolejne dawki 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.; kontynuowany po zakończeniu CTH aż do progresji lub toksyczności; Cisplatyna 80</p>
<p>DCF Docetaksel 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1.; Cisplatyna 75 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 4-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 750 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5. co 4 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli</p> <p>ECF Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Fluorouracyl 200 mg/m²/dobę <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie, nie więcej niż 8 cykli w leczeniu paliatywnym, 6 cykli w leczeniu okołoperacyjnym (3 przed zabiegiem i 3 po zabiegu)</p> <p>ECX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Cisplatyna 60 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p> <p>EOX Epirubicyna 50 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1.; Oksaliplatyna 130 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2-godzinny, dzień 1.; Kapecytabina 1250 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–21. cykle co 3 tygodnie</p>	<p>XP Kapecytabina 2000 mg/m²/d. <i>p.o.</i> w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14.; Cisplatyna 80 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 2–4-godzinny, dzień 1.; cykle co 3–4 tygodnie</p> <p>FUP Fluorouracyl 750–1000 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 75–100 mg/m² <i>i.v.</i> wlew 1-godzinny, dzień 1. cykle co 4 tygodnie W leczeniu okołoperacyjnym: Fluorouracyl 800 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew ciągły, dzień 1.–5.; Cisplatyna 100 mg/m² <i>i.v.</i>, dzień 1. co 28 dni (2–3 cykle przez zabiegiem i 3–4 po zabiegu)</p> <p>ELF Folinian wapniowy 300 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3.; Etopozyd 120 mg/m²/d. <i>i.v.</i> wlew 30–60-minutowy, dzień 1.–3.; Fluorouracyl 500 mg/m²/d., <i>i.v.</i> wlew 10-minutowy, dzień 1.–3. cykle co 4 tygodnie</p> <p>Trastuzumab z XP/FUP Trastuzumab: dawka nasycająca 8 mg/kg, kolejne dawki 6 mg/kg <i>i.v.</i> dzień 1.; kontynuowany po zakończeniu CTH aż do progresji lub toksyczności; Cisplatyna 80</p>		

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>CPT-11 + FU/LV</p> <p>Irynotekan 180 mg/m² i.v. wlew 90-minutowy, dzień 1.; Folinian wapniowy 200 mg/m² i.v. wlew 2-godzinny, dzień 1. i 2.; Fluorouracyl 400 mg/m² i.v. (bolus), następnie 600 mg/m² 22-godzinny wlew ciągły, dzień 1. i 2. cykle co 2 tygodnie</p> <p>mg/m² i.v., dzień 1.; Fluorouracyl 800 mg/m²/d., wlew ciągły i.v., dzień 1.–5. lub Cisplatyna 80 mg/m² i.v., dzień 1.; Kapecytabina 2000 mg/m²/d. p.o. w 2 dawkach podzielonych, dzień 1.–14. co 3 tygodnie</p>
<p>PUO 2011a, (Polska) Rak okrężnicy, Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</p>	<p>Chemioterapia</p> <p><u>III stopień zaawansowania</u></p> <p>Trwająca 6 miesięcy uzupełniająca CTH zawierająca FU stosowana w postaci wstrzyknięć lub krótkotrwałych infuzji dożylnych z dodatkiem folinianu wapniowego zmniejsza względne ryzyko wznowy o 45%, a zgonu – o 33%, natomiast zwiększa odsetek 3-letnich przeżyć wolnych od choroby z 44 do 62%, a przeżyć całkowitych – z 64 do 76%. Stosowanie FU w postaci długotrwałych wlewów dożylnych (schemat LVFU2 – tab. 31), a nie wstrzyknięć charakteryzuje się porównywalną skutecznością i lepszą tolerancją.</p> <p>Kapecytabina, stosowana przez 24 tygodnie, jest równie skuteczna jak FU z folinianem – zaobserwowano tendencję do wydłużenia czasu wolnego od choroby oraz czasu przeżycia całkowitego i mniejszą liczbę objawów niepożądanych.</p> <p>Jak dotychczas oksaliplatyna jest jedynym lekiem, który dodany do fluoropirymidyny w niewielkim stopniu zwiększył skuteczność uzupełniającej CTH, jednak kosztem większej toksyczności leczenia (wystąpienie polineuropatii 3. stopnia u 13% leczonych) Leczenie irynotekaniem, cetuksymabem i bewacyzumabem okazało się nieskuteczne.</p> <p>Schemat FOLFOX-4 w porównaniu z LVFU2 zmniejsza względne ryzyko wznowy o 22% (odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby 66,4 v. 58,9%; p = 0,005), a zgonu o 20% (odsetek 6-letnich przeżyć 72,9 v. 68,7%; p = 0,023). W przeprowadzonej analizie podgrup wykazano, że korzyść ze stosowania schematu FOLFOX-4 odnoszą tylko osoby poniżej 65. roku życia – może to stanowić wskazówkę w doborze chorych do bardziej intensywnej terapii uzupełniającej.</p> <p>Zastosowanie oksaliplatyny z kapecytabiną (CAPOX) zmniejsza względne ryzyko wznowy o 20% (odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby 66,1 v. 59,8%; p = 0,005) bez wpływu na czas przeżycia całkowitego, w porównaniu z FU podawanym w postaci iniekcji z folinianem wapniowym. Polineuropatia czuciowa przynajmniej 3. stopnia występuje u 11% chorych leczonych schematem CAPOX.</p> <p><u>II stopień zaawansowania</u></p> <p>Wpływ leczenia uzupełniającego na poprawę rokowania jest niewielki – metanaliza wskazuje, że odsetek 5-letnich przeżyć wolnych od choroby wzrasta o 4% i terapia nie ma wpływu na czas przeżycia całkowitego. W II stopniu zaawansowania, o ile jest podejmowane leczenie, należy zastosować FU z folinianem wapniowym, najlepiej w postaci schematu LVFU2.</p> <p>Leczenie systemowe przerzutowego raka jelita grubego</p> <p><u>Klasyczna chemioterapia</u></p> <p>Zastosowanie CTH zawierającej FU u chorych na nieoperacyjnego raka okrężnicy lub odbytnicy w porównaniu z leczeniem wyłącznie objawowym zmniejsza względne ryzyko zgonu o 35% oraz zwiększa odsetek przeżyć 1-roczych o 16% i medianę czasu przeżycia o 3,7 miesiąca. Obecnie u chorych w dobrym stanie sprawności ogólnej preferowane jest zastosowanie w 1. linii terapii schematów zawierających poza fluoropirymidyną także irynotekan (np. FOLFIRI) lub oksaliplatynę (np. FOLFOX-4 lub CAPOX). Skojarzenie kapecytabiny i irynotekanu, ze względu na złą tolerancję leczenia, nie jest polecane. Schemat CAPOX, mimo że w porównaniu z programem FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie nieco mniejszej liczby odpowiedzi bezpośrednich, charakteryzuje się podobną skutecznością zarówno w odniesieniu do czasu wolnego od progresji, jak i czasu przeżycia całkowitego. Wybór konkretnego schematu zależy od obecności przeciwwskazań do podania irynotekanu lub oksaliplatyny wynikających z oczekiwanych toksyczności oraz zaplanowanej strategii leczenia sekwencyjnego. Chemioterapia według programu FOLFIRI lub FOLFOX-4 pozwala na uzyskanie odpowiedzi bezpośrednich u 31–53% i mediany czasu wolnego od progresji wynoszącego 7–9 miesięcy.</p> <p>Wykazano, że odstawienie oksaliplatyny po 6 kursach schematu FOLFOX, a następnie ponowne dołączenie tego leku do FU w przypadku progresji nie ma niekorzystnego wpływu na rokowanie. Wydaje się także, że CTH nie musi być kontynuowana aż do momentu progresji lub nieakceptowanej toksyczności – racjonalnym postępowaniem w przypadku braku dynamiki zmian nowotworowych może być przerwanie leczenia i jego ponowienie w momencie progresji.</p> <p>Wpływ wielolekowej CTH zastosowanej w 1. linii na wydłużenie czasu przeżycia chorych jest mniej wyraźny, a zasadnicze znaczenie ma w tym przypadku przede wszystkim wykorzystanie terapii sekwencyjnej, obejmującej przynajmniej 2 rzuty leczenia. Stosowanie programu z irynotekaniem w 1., a z oksaliplatyną w 2. linii, lub odwrotnie, jest standardowym sposobem postępowania pozwalającym na uzyskanie mediany czasu przeżycia chorych wynoszącej około 21 miesięcy. Oksaliplatynę należy zawsze skojarzyć z fluoropirymidyną, natomiast w 2. linii dopuszczalną jest monoterapia irynotekaniem. Chorzy w nieco gorszym stanie sprawności lub z przeciwwskazaniami do podania irynotekanu bądź oksaliplatyny mogą być leczeni FU z folinianem wapniowym lub samą kapecytabiną.</p> <p><u>Terapia ukierunkowana molekularnie</u></p> <p>Obecnie wykorzystywane przeciwciała monoklonalne u chorych na zaawansowanego raka jelita grubego to bewacyzumab (antagonista VEGF) oraz cetuksymab i panitumumab (antagoniści EGFR). Dla bewacyzumabu nie ma żadnych czynników predykcyjnych. Aby rozpocząć leczenie cetuksymabem lub panitumumabem, konieczne jest wykazanie prawidłowego genu KRAS (u ok. 40% chorych ma mutację aktywującą genu i terapia jest u nich nieskuteczna) oraz dodatkowo obecności EGFR w przynajmniej 1% komórek raka.</p> <p><u>Leczenie 1. linii</u></p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>W jednym badaniu III fazy wykazano, że dołączenie bewacyzumabu do schematu IFL zawierającego irynotekan, FU stosowany w postaci wstrzyknięć, a nie wlewów dożylnych i folinian wapniowy w leczeniu 1. linii wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego. Wyników tych nie można jednak bezpośrednio przełożyć na praktykę kliniczną, ponieważ schemat IFL jest istotnie mniej skuteczny niż standardowe programy CTH i w związku z tym nie można go stosować – mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących bewacyzumab z IFL wynosiła 20,3 miesiąca w porównaniu z 15,6 miesiąca dla leczonych tylko IFL, a w opublikowanym w tym samym czasie badaniu porównującym FOLFOX-4 z IFL mediany te miały wartość, odpowiednio, 19,5 miesiąca i 15 miesięcy. Być może dodanie tego przeciwciała do standardowego schematu FOLFIRI wpływa także w jakimś stopniu na poprawę rokowania, ale nie zostało to oceniane w badaniu III fazy, a dane dotyczące skuteczności takiej terapii pochodzą z badań bez grupy kontrolnej i mają bardzo ograniczoną wartość.</p> <p>Bewacyzumab dodany do programów CTH zawierających oksaliplatinę, stosowanych w 1. linii leczenia, nie wydłuża czasu przeżycia całkowitego oraz nie wpływa na zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich. Przeciwciała dołączone do fluorouracylu z folinianem wapniowym zwiększa odsetek odpowiedzi bezpośrednich oraz wydłuża czas przeżycia wolny od progresji, ale wpływ leku na czas przeżycia całkowitego jest niepewny.</p> <p>Wartość bewacyzumabu w terapii 1. linii jest zatem przedmiotem kontrowersji, zwłaszcza że z leczeniem wiążą się często istotne objawy niepożądane (m.in. zwiększone ryzyko krwawień, zwiększone ciśnienie tętnicze, białkomocz, udary mózgu). Jeśli lek ten jest stosowany mimo wszystkich wątpliwości, należy kojarzyć go ze schematem FOLFIRI.</p> <p>Dane dotyczące wartości cetuksymabu dodanego do CTH 1. linii są sprzeczne. Badania, w których retrospektywnie analizowano stan KRAS, wskazują, że przeciwciała skojarzone z CTH FOLFIRI lub FOLFOX-4 wpływa na istotne zwiększenie odsetka odpowiedzi bezpośrednich i wydłużenie czasu wolnego od progresji. W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI wykazano także wydłużenie czasu przeżycia całkowitego – mediana czasu przeżycia chorych otrzymujących cetuksymab wynosiła 23,5 miesiąca w porównaniu z 20,0 miesiącami dla chorych leczonych tylko przy zastosowaniu schematu FOLFIRI (redukcja względnego ryzyka zgonu o 20%; $p = 0,009$) – jednak chorzy w ramieniu kontrolnym po progresji byli leczeni suboptymalnie (terapię anti-EGFR w kolejnych liniach otrzymało tylko 31%). W prospektywnym badaniu, w którym większość chorych otrzymywała schemat CAPOX, nie potwierdzono wartości cetuksymabu w 1. linii leczenia.</p> <p>Panitumumab dołączony do CTH FOLFOX nieznacznie wydłuża czas wolny od progresji i granicznie zwiększa częstość odpowiedzi bezpośrednich, ale nie wpływa na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego (w czerwcu 2011 r. Committee for Medicinal Products for Human Use zarekomendował Europejskiej Agencji Leków dodanie takiego wskazania dla panitumumabu).</p> <p><u>Leczenie 2. linii</u></p> <p>Bewacyzumab dodany do chemioterapii FOLFOX-4 u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną i irynotekaniem wydłuża czas przeżycia całkowitego (mediana 12,9 v. 10,8 mies., zmniejszenie względnego ryzyka zgonu o 25%; $p = 0,001$).</p> <p>Dla skojarzenia cetuksymabu z irynotekaniem, a także panitumumabu ze schematem FOLFIRI (w czerwcu 2011 r. Committee for Medicinal Products for Human Use zarekomendował Europejskiej Agencji Leków dodanie takiego wskazania dla panitumumabu) nie ma danych wskazujących na wydłużenie czasu przeżycia całkowitego.</p> <p><u>Leczenie 3. linii</u></p> <p>Cetuksymab zastosowany w monoterapii w 3. linii poprawia parametry dotyczące przeżycia u chorych wcześniej leczonych fluoropirymidyną, irynotekaniem i oksaliplatiną w porównaniu z leczeniem objawowym (mediana czasu przeżycia całkowitego 9,5 v. 4,8 mies., redukcja względnego ryzyka zgonu o 45%; $p < 0,001$) oraz poprawia jakość życia. Brak wpływu panitumumabu zastosowanego w 3. linii na czas przeżycia całkowitego prawdopodobnie wiąże się z założoną w badaniu rejestracyjnym zmianą losowo wybranego sposobu leczenia po stwierdzeniu progresji.</p>
<p>PUO 2011, (Polska) Rak płuca. Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego.</p>	<p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopnie I-IIIa</u></p> <p><u>Chemioterapia pooperacyjna</u></p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych oraz ich metaanalizy wskazują, że zastosowanie pooperacyjnej CTH wiąże się ze zwiększeniem wskaźników 5-letniego przeżycia o 4–15%. Znamienne korzyści z zastosowania uzupełniającej CTH dotyczą wyłącznie chorych w stopniu II i IIIa (w tym również chorych poddanych pooperacyjnemu napromienianiu), natomiast korzyści nie są związane z płcią, wiekiem chorych i histologicznym typem nowotworu.</p> <p>Pooperacyjna CTH obejmuje 3–4 cykle 2-lekowego schematu z zastosowaniem cisplatyny w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8., podawanego co 3 tygodnie, którego skuteczność jest najlepiej udokumentowana. Uzupełniającą CTH powinno się stosować jedynie u chorych w dobrym lub bardzo dobrym stanie sprawności, z pełną rekonwalescencją po operacji oraz bez współwystępowania istotnych chorób i przeciwwskazań medycznych do CTH. Ryzyko niepożądanych działań podczas pooperacyjnej CTH jest wyższe u kobiet, u chorych powyżej 70. roku życia oraz u chorych poddanych pneumonektomii. W przypadku jednoczesnych wskazań do RTH (np. „dodatni” margines chirurgiczny) można rozważyć sekwencyjne zastosowanie uzupełniającej CTH i RTH. Przydatność molekularnych czynników rokowniczych i predykcyjnych w kwalifikacji do pooperacyjnej CTH nie została ostatecznie udowodniona.</p> <p><u>Leczenie przedoperacyjne</u></p> <p>Przedoperacyjną CTH u chorych w stopniu zaawansowania IIIa można stosować jedynie na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu (torakochirurg, radioterapeuta, onkolog kliniczny, radiolog), po wiarygodnym określeniu stanu węzłów chłonnych śródpiersia (badania obrazowe i mediastinoskopia). Leczenie obejmuje 2–3 cykle 2-lekowej CTH z zastosowaniem cisplatyny i jeden z leków trzeciej generacji (winorelbina, paklitaksel lub docetaksel), przy czym należy monitorować odpowiedź i tolerancję. Leczenie chirurgiczne (z wyboru lobektomia, ponieważ wykonanie pneumonektomii nie wydłuża przeżycia w porównaniu z leczeniem zachowawczym) można podejmować po ustąpieniu objawów toksyczności</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>hematologicznej i/lub po około 3-tygodniowym okresie od podania ostatniego cyklu CTH. Warunkiem kwalifikacji do resekcji jest uzyskanie potwierdzonej histologicznie całkowitej odpowiedzi w węzłach chłonnych śródpiersia.</p> <p>Przedoperacyjna RCTH nie poprawia wyników i ma charakter doświadczalny z wyjątkiem chorych z rozpoznaniem raka górnego otworu klatki piersiowej (tzw. guz Pancoasta), u których równoczesne zastosowanie CTH (2 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę) oraz RTH (dawka 50–60 Gy lub wyższa) w większości przypadków umożliwia wykonanie doszczętej resekcji. Zabieg chirurgiczny powinno się przeprowadzić po upływie 4–6 tygodni od zakończenia RCTH.</p> <p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IIIA i stopień IIIB</u></p> <p>Chorzy z rozpoznaniem NDRP w stopniu IIIA, u których nie można wykonać pierwotnej doszczętej resekcji z powodu zaawansowania nowotworu lub innych przyczyn, powinni otrzymać RTH lub RCTH według zasad leczenia obowiązujących w stopniu IIIB. Wśród chorych na NDRP w stopniu IIIB można wyróżnić podgrupy o bardzo różnym rokowaniu. Pierwotne leczenie chirurgiczne według zasad postępowania w stopniach II–IIIA można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 leczenie chirurgiczne jest niemożliwe i metodą z wyboru jest RTH lub RCTH. Wspomniane różnice w postępowaniu uzasadniają prowadzenie pełnej diagnostyki z uwzględnieniem stanu węzłów chłonnych grup N2 i N3. Chorzy z obecnością płynu w jamie opłucnej lub osierdziu należą obecnie do stopnia M1 i powinni być leczeni według zasad obowiązujących w uogólnionej postaci NDRP (przed rozpoczęciem leczenia jest wskazane potwierdzenie nowotworowego charakteru płynu na podstawie badania materiału uzyskanego na drodze punkcji lub torakoskopii).</p> <p>Wyniki badań z losowym doбором chorych i ich metaanaliz wskazują, że skojarzenie RTH z CTH jest skuteczniejsze w porównaniu z wyłączną RTH. Jednoczesna RCTH jest skuteczniejsza niż sekwencyjne stosowanie obu metod, kosztem znamiennej wyższego ryzyka ostrego zapalenia przełyku oraz nieznamiennej większej pneumotoksykczności i mielotoksyczności.</p> <p>Jednoczesną RCTH można stosować jedynie w specjalistycznych ośrodkach dysponujących możliwościami leczenia powikłań. Do RCTH – zwłaszcza jednoczesnej – kwalifikują się wyłącznie chorzy w dobrym stanie sprawności, bez znacznego ubytku masy ciała, ograniczoną masą guza i odpowiednią wydolnością oddechową. U części chorych, którzy nie kwalifikują się do jednoczesnej RCTH (np. z powodu zbyt rozległego nowotworu), można rozważyć podanie 2–3 cykli CTH przed RTH, przy ścisłym monitorowaniu odpowiedzi. W przypadku progresji należy zakończyć CTH i rozpocząć RTH. Wartości CTH stosowanej przed lub po równoczesnej RCTH nie potwierdzono w prospektywnych badaniach i postępowanie to nie powinno być stosowane w ramach klinicznej praktyki.</p> <p>Radykalne napromienianie stosowane wyłącznie lub w skojarzeniu z CTH obejmuje podanie dawki 66–76 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem. Okolica napromieniana obejmuje obszar guza pierwotnego oraz zajętych węzłów chłonnych wnęki i śródpiersia. Selektywne napromienianie niepodjętych klinicznie grup węzłowych, w tym zwłaszcza przeciwległych węzłów śródpiersiowych i węzłów nadobojczykowych, jest przedmiotem kontrowersji. Obecnie przeważa tendencja do zwiększania dawki RTH kosztem zmniejszania jej obszaru.</p> <p>Przeciwwskazania do RTH o założeniu radykalnym obejmują upośledzony stan sprawności (stopień 2. według skali Zubroda-WHO lub poniżej 70 w skali Karnofsky'ego), obecność płynu w jamie opłucnej, czynne zakażenie, ubytek masy ciała powyżej 10% w ciągu trzech miesięcy przed rozpoczęciem leczenia oraz współwystępowanie innych chorób (nasilona niewydolność układu sercowo-naczyniowego lub oddechowego, niedawno przebyty zawał serca lub udar mózgu, niewydolność nerek). U wymienionych chorych należy rozważyć zastosowanie paliatywnej RTH lub CTH.</p> <p>W ramach równoczesnej RCTH stosuje się cisplatynę (75–100 mg/m² – dzień 1. lub 15–30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) w skojarzeniu z etopozydem (100–120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.) lub winorelbina (25–30 mg/m² – dzień 1. i 8.). W przypadku sekwencyjnego leczenia możliwe jest stosowanie skojarzenia cisplatyny z jednym spośród wymienionych leków lub docetakselem (75 mg/m² – dzień 1.), paklitakselem (200 mg/m² – dzień 1.), gemcytabiną (1000–1250 mg/m²; w skojarzeniu z gemcytabiną cisplatynę stosuje się wyłącznie w dawce 75–100 mg/m² – dzień 1). Gemcytabina i docetaksel nie powinny być stosowane równocześnie z RTH. U chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny można rozważać użycie karboplatyny (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami.</p> <p>Zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi gemcytabina może być stosowana wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną. Kolejne cykle CTH należy powtarzać w odstępach 21-dniowych, co dotyczy leczenia sekwencyjnego i jednoczesnego. U chorych z przeciwwskazaniami do RCTH można rozważyć zastosowanie wyłącznej RTH o założeniu radykalnym.</p> <p><u>Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca – stopień IV</u></p> <p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CTH, leków z grupy inhibitorów tyrozynowej kinazy EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego. Wybór metody terapii powinien się opierać na indywidualnej sytuacji klinicznej i uwzględniać preferencje chorego. U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w ośrodkowym układzie nerwowym, na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu można rozważyć zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska (szczegóły w dalszej części rozdziału).</p> <p>Postępowanie paliatywne należy rozważyć w przypadku udokumentowania pierwotnego lub wtórnego uogólnienia, niezależnie od występowania objawów klinicznych.</p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Zalecane jest stosowanie CTH według schematu zawierającego cisplatynę (75–100 mg/m² – dzień 1. lub 25–30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3; w przypadku pemetreksedu zalecana dawka cisplatyny to 75 mg/m² w dniu 1., a w przypadku gemcytabiny to 75–100 mg/m² w dniu 1.) w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: etopozyd (100–120 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.), winorelbina (25–30 mg/m² – dzień 1. i 8.), gemcytabina (1000–1250 mg/m² – dzień 1. i 8.), docetaksel (75 mg/m² – dzień 1.), paklitaksel (200 mg/m² – dzień 1.), pemetreksed (500</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja
	<p>mg/m² – dzień 1.). Zastosowanie karboplatyny (AUC 6 – dzień 1.) w skojarzeniu z wymienionymi lekami jest nieco mniej skuteczne i można je rozważać jedynie u chorych z przeciwwskazaniami do stosowania cisplatyny (gemcytabina i pemetreksed – rejestracja wyłącznie w skojarzeniu z cisplatyną w dawce 75–100 mg/m² – dzień 1.). Decyzja o wyborze schematu CTH nie zależy od czynników demograficzno-klinicznych (wiek, płeć, umiejscowienie i liczba przerzutów, histologiczny typ nowotworu), z wyjątkiem chorych na NDRP o histologii innej niż z przewagą płaskonabłonkowego raka, u których skojarzenie pemetreksedu z cisplatyną jest nieco skuteczniejsze od innych schematów. U chorych z rozpoznaniem gruczolakoraka i obecnością mutacji w genie EGFR zastosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib – dobową dawką 250 mg – lub erlotynib – dobową dawką 150 mg) zamiast CTH pozwala uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi oraz dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby.</p> <p>Jednolekowa CTH jest uzasadniona w przypadku bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania pochodnych platyny oraz u chorych z obniżeniem sprawności (stopień 2. Według skali Zubroda-WHO). Chorzy w wieku powyżej 70 lat w dobrym stanie sprawności (stopnie 0–1 według skali Zubroda-WHO) mogą otrzymywać wielolekową CTH.</p> <p>W dwóch badaniach III fazy z zastosowaniem bewacyzumabu – monoklonalne przeciwciało skierowane przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, vascular endothelial growth factor) – w skojarzeniu z CTH wykazano znamienne poprawę w zakresie wskaźników odpowiedzi i czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (w jednym z badań również znamienne wydłużenie czasu przeżycia całkowitego). Z badań wyłączono jednak chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka, krwiopluciem oraz zaburzeniami krzepnięcia lub poddawanych przeciwkrzepliwemu leczeniu, a także z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i niekontrolowanym farmakologicznie nadciśnieniem tętniczym. Jednocześnie – mimo starannego doboru pacjentów – niepożądane działania były częstsze i bardziej nasilone u chorych otrzymujących bewacyzumab. Brak wiarygodnych czynników predykcyjnych i niewielka korzyść kliniczna w połączeniu z wymienionymi zastrzeżeniami nie pozwalają na zalecanie stosowania bewacyzumabu w praktyce klinicznej.</p> <p>Próby kojarzenia cetuksymabu z CTH w ramach pierwszej linii leczenia przyniosły sprzeczne wyniki (brak wpływu w jednym z badań oraz niewielkie wydłużenie czasu przeżycia całkowitego w innym), co w zestawieniu z większą toksycznością skojarzonego postępowania nie uzasadnia stosowania wymienionego leku w ramach klinicznej praktyki.</p> <p>U wybranych chorych z progresją po wcześniejszej paliatywnej CTH, która spowodowała obiektywną odpowiedź trwającą przynajmniej 3 miesiące, można rozważyć podjęcie leczenia drugiej linii (docetaksel, pemetreksed, erlotynib lub gefitynib). Leczenie drugiej linii może być stosowane wyłącznie u chorych w dobrym stanie sprawności i bez utrwalonych powikłań wcześniejszej terapii. Stosowanie pemetreksedu w ramach drugiej linii leczenia może dotyczyć chorych na nowotwór o histologii innej niż raka płaskonabłonkowego, a inhibitory kinazy tyrozynowej EGFR powinny być wykorzystywane jedynie u chorych z mutacją w genie EGFR.</p> <p><u>Pierwotne leczenie drobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p><u>Chemioterapia</u></p> <p>Chemioterapia stanowi podstawową metodę leczenia chorych na DRP. Najczęściej stosuje się połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE) w różnych modyfikacjach (np. cisplatyna 80 mg/m² – dzień 1. lub 30 mg/m² – dzień 1., 2. i 3. oraz etopozyd 100 mg/m² – dzień 1., 2. i 3.; co 21 dni). Alternatywnym, ale mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamidu, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu (schemat CAV lub CAE: cyklofosfamid 1000 mg/m² – dzień 1., doksorubicyna 45 mg/m² – dzień 1., winkrystyna 2 mg – dzień 1. lub etopozyd 80 mg/m² – dzień 1.–3.; co 21 dni). Schematy zawierające antracykliny nie mogą być stosowane równocześnie z napromienianiem klatki piersiowej.</p> <p>Ograniczeniem dla stosowania schematu PE jest współistnienie niewydolności nerek, natomiast schemat CAV jest przeciwwskazany u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego oraz w przypadku planowania równoczesnej RTH klatki piersiowej. Standardowe leczenie obejmuje podanie 4–6 cykli CTH. Należy unikać nieuzasadnionego zmniejszania dawek leków oraz wydłużania przerw między cyklami. Nie jest uzasadnione naprzemienne stosowanie różnych schematów CTH, leczenia podtrzymującego oraz intensyfikowanego.</p> <p><u>Leczenie nawrotów drobnokomórkowego raka płuca</u></p> <p>U chorych z nawrotem DRP po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej CTH, 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 PE) jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można w tej sytuacji rozważyć zastosowanie topotekanu w monoterapii (1,5 mg/m² i.v. – dzień 1.–5.; co 21 dni).</p>
PUO 2011b, (Polska) Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego. Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie do najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-	<p><u>Leczenie analogami somatostatyny</u></p> <p>Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych NEN odgrywają analogi SST, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję. Analogi SST – oktreotyd i lanreotyd – są zmodyfikowanymi cząsteczkami naturalnej SST i wykazują większą odporność na degradację enzymatyczną oraz dłuższy okres półtrwania. Natywna SST ma duże powinowactwo do wszystkich podtypów receptorów, natomiast analogi wykazują największe powinowactwo do podtypów 2 i 5 (mniejsze – do podtypu 3).</p> <p>Przedmiotem dyskusji pozostają nadal wskazania do leczenia analogami SST chorych bez objawów, z przerzutami stwierdzonymi w chwili rozpoznania oraz po leczeniu chirurgicznym, radioizotopowym lub embolizacji. Poprawa w zakresie opanowania objawów klinicznych po zastosowaniu analogów SST dotyczy 30–85% chorych, zmniejszenie stężeń markerów guza można uzyskać w około 50% przypadków, natomiast regresję guza lub stabilizację zmian jedynie, odpowiednio, u 5% i 40–80% chorych. W badaniu randomizowanym III fazy (badanie PROMID) wykazano aktywność przeciwnowotworową oktreotydu LAR w leczeniu zaawansowanych nowotworów wywodzących się ze środkowego odcinka przejelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, niezależnie od aktywności hormonalnej (obecnie uaktualniono rejestrację o te wskazanie). Na podstawie wyników tego badania można stwierdzić, że oktreotyd LAR</p>

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja																								
terapeutycznego.	<p>jest leczeniem pierwszego rzutu w tej grupie chorych oraz stanowi potencjalną metodę terapii tych pacjentów po przebytych leczeniu operacyjnym lub radioizotopowym.</p> <p>Skuteczność (najczęściej stosowanych) lanreotydu i oktreotydu jest porównywalna. Leczenie analogami o długim i krótkim działaniu jest podobne w zakresie hamowania objawów i progresji nowotworu (analogi o krótkim działaniu są nadal stosowane w przypadku konieczności szybkiego opanowania objawów klinicznych, np. w przełomie rakowiaka). Leczenie rozpoczyna się od zastosowania krótkodziałających analogów SST, podając oktreotydy (300 µg/d.), a w kontynuacji stosuje się analogi długodziałające (oktreotydy lub lanreotydy). Analogi SST są na ogół dobrze tolerowane, należy jednak sprawdzić tolerancję u każde go chorego przez rozpoczęcie leczenia od analogu o krótkim działaniu (np. wykonując test z oktreotydem). Postać o długim działaniu można zastosować w przypadku dobrej tolerancji (nieobecność nudności, biegunki, bólu brzucha). W przypadku biegunki można zastosować loperamid.</p> <p>Początkowe działania niepożądane (np. dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia i tłuszczowe stolce) zwykle ustępują w ciągu kilku tygodni. Poza tym mogą występować upośledzona tolerancja glukozy oraz kamica pęcherzyka żółciowego (20–50% leczonych), która rzadko jest objawowa. W przypadku planowanego leczenia chirurgicznego i stosowania analogów SST o długim działaniu należy rozważyć wykonanie cholecystektomii.</p> <p>Podczas długotrwałego leczenia analogami SST może dojść do utraty lub zmniejszenia odpowiedzi na stosowanie wymienionych leków, co tłumaczy się występowaniem zjawiska tachyfilaksji i rozwojem oporności. Powodami mogą być zmniejszenie liczby lub utrata wrażliwości receptorów na powierzchni komórek, niejednorodna ekspresja receptorów lub klonalne zwiększenie liczby komórek SSTR-negatywnych</p> <p><u>Chemioterapia i leczenie celowane</u></p> <p>W GEP-NEN CTH ma zastosowanie w zaawansowanym stadium choroby (niedoszczętna pierwotna resekcja lub nawrót po pierwotnym leczeniu i brak możliwości zastosowania paliatywnego postępowania miejscowego). Uzupełniająca CTH w przypadku NEN nie znajduje uzasadnienia w odniesieniu do obecnego stanu wiedzy. Wartość paliatywnej CTH w stadium zaawansowanym zależy od charakterystyki histologicznej (typ histologiczny oraz stopień dojrzałości) oraz umiejscowienia GEP-NEN. W każdym przypadku zaawansowanego GEP-NEN przed podjęciem decyzji o zastosowaniu CTH należy rozważyć paliatywne metody leczenia miejscowego (wycięcie przerzutów, termoablacja, krioablacja lub embolizacja), bioterapii (analogi SST) lub leczenia izotopowego.</p> <p>Standardowym postępowaniem w przypadku progresji po wycięciu niskozróżnicowanego GEP-NEN jest stosowanie CTH według schematu obejmującego cisplatynę i etopozyd, co powoduje uzyskanie obiektywnych odpowiedzi u 40–70% chorych (w tym 20–25% odpowiedzi całkowitych) z medianą czasu przeżycia w granicach 12–15 miesięcy. Modyfikacja wymienionego schematu (dodanie trzeciego leku – paklitakselu – i zastosowanie karboplatyny zamiast cisplatyny) prowadzi do uzyskania dużego odsetka całkowitych odpowiedzi przy korzystnej wartości mediany czasu przeżycia, ale jednocześnie istotnie zwiększa ryzyko mielotoksyczności. Skuteczność CTH w przypadku wysoko zróżnicowanego GEP-NEN jest znacznie większa w odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych GEP-NEN. W przypadku NEN trzustki istnieją doniesienia o skuteczności schematów zawierających streptozocynę (lek w Polsce niezarejestrowany), a w innych wysoko zróżnicowanych nowotworach podejmowano próby stosowania schematów z udziałem fluorouracylu i doksorubicyny.</p> <p>W NEN rozważa się obecnie możliwości leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem (oba leki zarejestrowane w wyżej zróżnicowanych NEN trzustki). Zastosowanie interferonu- a (IFN-a) jest ograniczone ze względu na większe ryzyko działań niepożądanych w porównaniu z analogami SST (lek drugiego wyboru w kontroli objawów klinicznych u chorych z guzami hormonalnie czynnymi – jego działanie w opanowaniu objawów jest opóźnione).</p>																								
Frilling 2012; przegląd literatury, nie opisano metodyki przeglądu, publikacja dotyczy chemioterapii w leczeniu nowotworów neuroendokrynych	<p>Jeszcze do niedawna jedyną zarejestrowaną formą leczenia farmakologicznego neuroendokrynych nowotworów układu pokarmowego były oktreotydy i lanreotydy.</p> <p>Dane dotyczące użycia streptozocyny z/bez 5-fluorouracylem z/bez doksorubicyny, pochodzą ze starszych badań, w których stosowano niestandardowe punkty końcowe, w związku z czym porównywanie wyników między badaniami jest niemożliwe.</p>																								
Rougier 2000 (Francja), przegląd literatury, nie opisano metodyki przeglądu, publikacja dotyczy chemioterapii w leczeniu nowotworów neuroendokrynych	<p>Chemioterapia dobrze zróżnicowanych rakowiaków (bez względu na ich położenie, w publikacji oddzielono jedynie guzy trzustki od pozostałych)</p> <p>Monoterapia</p> <table border="1" data-bbox="353 1214 1485 1430"> <thead> <tr> <th>Lek</th> <th>Liczba pacjentów</th> <th>Odpowiedź na leczenie</th> <th>Czas trwania odpowiedzi na leczenie / miesiące</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>doksorubicyna</td> <td>33</td> <td>21</td> <td>3,5</td> </tr> <tr> <td>5-fluorouracyl</td> <td>19</td> <td>26</td> <td>3</td> </tr> <tr> <td>Deticene</td> <td>18</td> <td>17</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>Dactinomycin</td> <td>17</td> <td>6</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td>Cisplatyna</td> <td>16</td> <td>6</td> <td>4,5</td> </tr> </tbody> </table>	Lek	Liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie	Czas trwania odpowiedzi na leczenie / miesiące	doksorubicyna	33	21	3,5	5-fluorouracyl	19	26	3	Deticene	18	17	5	Dactinomycin	17	6	-	Cisplatyna	16	6	4,5
Lek	Liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie	Czas trwania odpowiedzi na leczenie / miesiące																						
doksorubicyna	33	21	3,5																						
5-fluorouracyl	19	26	3																						
Deticene	18	17	5																						
Dactinomycin	17	6	-																						
Cisplatyna	16	6	4,5																						

Autorzy rekomendacji, przedmiot, metodyka	Rekomendacja			
	Mitomycyna C	4	25	1,5
	Terapia złożona (na podstawie różnych publikacji)			
	Lek	Liczba pacjentów	Odpowiedź na leczenie	Mediana czasu przeżycia / miesiące
	5-Fluorouracyl + streptozocyna	80	22	15
	5-fluorouracyl + streptozocyna	43	33	7
	Metotreksat + cyklofosfamid	16	0	-
	Streptozocyna + cyklofosfamid	14	0	-
	5-fluorouracyl + dokсорubicyna + streptozocyna + cyklofosfamid	56	30	-
	5 fluorouracyl + streptozocyna	67	16	24
	5 fluorouracyl + dokсорubicyna	73	13	16
	etopozyd + cisplatyna	13	0	-
	Autorzy wskazują na niską odpowiedź na leczenie oraz jej krótkotrwały charakter. Terapia złożona daje nieznacznie lepsze efekty od monoterapii.			
	Chemioterapia słabo zróżnicowanych rakowiaków:			
	Dobre rezultaty (odpowiedź na poziomie 67%) dała terapia złożona etopozyd + cisplatyna, która z kolei miała niską skuteczność w przypadku rakowiaków dobrze zróżnicowanych.			

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Podczas wyszukiwania na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia **nie odnaleziono** informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych hydrokortyzonu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: streptozocin, streptozotocin, Zanosar.

Data ostatniego wyszukiwania: 05.09.2013r.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Do dnia przekazania raportu nie otrzymano danych dotyczących aktualnego stanu finansowania streptozocyny ze środków publicznych.

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

Nie odnaleziono informacji dotyczących finansowania streptozocyny ze środków publicznych w innych krajach.

Data wyszukiwania 09.09.2013.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 15 sierpnia 2013 r. Zidentyfikowano dwa badania oceniające skuteczność streptozocyny w leczeniu nowotworów przewodu pokarmowego.

W dniu 03.09.2013 r. przeprowadzono przegląd bazy danych ClinicalTrials.gov oraz Current Controlled Trials. Jako słowo kluczowe wykorzystano *streptozocin*, *streptozotocin*. Łącznie odnaleziono 2 badania oceniające skuteczność streptozocyny w neuroendokrynnych nowotworach przewodu pokarmowego, nie odnaleziono żadnego badania oceniającego skuteczność streptozocyny w nowotworach płuca.

Tabela 8. Zestawienie wyników z wyszukiwania w bazie clinicaltrials.gov – badania dla streptozocyny

Kategoria	Opis
Numer NCT:	NCT00602082
Tytuł:	Capecitabine and Streptozocin With or Without Cisplatin in Treating Patients With Unresectable or Metastatic Neuroendocrine Tumors
Interwencje:	Drug: capecitabine; Drug: cisplatin; Drug: streptozocin; Genetic: DNA analysis; Genetic: RNA analysis; Genetic: protein analysis; Genetic: proteomic profiling; Other: laboratory biomarker analysis

Kategoria	Opis
Sponsor:	National Cancer Institute (NCI); Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust
Faza:	II
Pacjenci:	84
Typ badania:	Interwencyjne, randomizowane
Data zakończenia:	Grudzień 2009
URL:	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00602082
Numer NCT:	NCT00003543
Tytuł:	Monoclonal Antibody Therapy Plus Combination Chemotherapy in Treating Patients With Advanced Colorectal Cancer
Interwencje:	Biological: monoclonal antibody A33; Drug: carmustine; Drug: fluorouracil; Drug: streptozocin; Drug: vincristine sulfate
Sponsor:	Memorial Sloan-Kettering Cancer Center; National Cancer Institute (NCI)
Faza:	I
Pacjenci:	18
Typ badania:	Interwencyjne
Data:	Sierpień 2002
URL:	http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00003543

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.3. Badania randomizowane

Odnaleziono jedno umiarkowanej jakości (3 pkt w skali JADAD, randomizacja + opis, brak zaślepienia, opis utraty pacjentów z badania) badanie II fazy – Dahan 2009, randomizowane, wieloośrodkowe, którego celem było porównanie skuteczności chemioterapii opartej o schemat 5-fluorouracyl + streptozocyna (FU-STZ) z terapią interferonem alfa (INF) u pacjentów z dającymi przerzuty rakowiakami. Do badania włączono 64 pacjentów, 32 do grupy FU-STZ oraz 32 do grupy INF. Odpowiedź na leczenie w badaniu została określona zgodnie kryteriami WHO.

Tabela 9. Wyniki badania Dahan 2009.

	FU-STZ (N = 32)		INF (N = 32)	
	N	%	N	%
Całkowita odpowiedź na leczenie	0	0	0	0
Częściowa odpowiedź na leczenie	1	3	3	9
Stabilizacja choroby	18	56	20	63
Progresja choroby	10	31	3	9
Brak	3	9	6	19
Zgon	16	50	13	41

Tabela 10. Wyniki badania Dahan 2009.

	FU-STZ (N = 32)	INF (N = 32)	P
Mediana PFS / miesiąc (95%CI)	5,5 (2,9-25)	14,1 (6,7-21,2)	0,34
1-roczy współczynnik PFS (95%CI)	44% (26-60)	51% (31-68)	
2-letni współczynnik PFS (95%CI)	34% (18-50)	26% (11-44)	
czas do progresji (TTP), mediana (95%CI)	8,5 (2,9-60,4)	19,6 (6,7-NR)	0,21
1-roczy TTP (95%CI)	52% (35-70)	38% (23-60)	
2-roczy TTP (95%CI)	55% (39-74)	55% (36-77)	
Przeżycie całkowite (OS), mediana / miesiąc (95%CI)	30,4 (21-NR)	44,3 (23-59)	0,83
1-roczyne OS (95%CI)	81% (63-91)	89% (68-96)	
2-letnie OS (95%CI)	70% (50-83)	70% (47-85)	

W żadnym z ramion nie uzyskano nawet jednego przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyższą skutecznością wykazała się terapia interferonem alfa, jednakże nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ramionami badania (Dahan 2009).

Odnaleziono również wyniki jednego niskiej jakości randomizowanego badania fazy II/III (Sun 2005) (1 punkt w skali JADAD, randomizacja części pacjentów, bez opisu metody randomizacji, brak zaślepienia, zawarty opis utraty pacjentów z badania) porównującego skuteczność złożonej terapii doksorubicyna + 5-fluorouracyl (FU-DOX) z terapią złożoną streptozocyna + 5-fluorouracyl (FU/STZ), pacjenci, u których odnotowano progresję choroby leczenia byli w drugiej linii dakarbazyną (DTIC). Z 249 pacjentów włączonych do badania, do analizy włączono 163 pacjentów, z czego u: 43 zdiagnozowano nowotwór jelita cienkiego / wyrostka robaczkowego, 8 nowotwór trzustki, 22 nowotwór płuca, 8 nowotwór kąticy, 4 nowotwór odbytu; 33 inny nowotwór, 16 nowotwór w kilku lokalizacjach, a u 29 nowotwór o nieznannej lokalizacji. W publikacji nie przedstawiono wyników w podziale na lokalizację nowotworu, a jedynie sumarycznie dla każdego z ramion badania.

Tabela 11. Wyniki badania Sun 2005.

	Cała populacja	FU-DOX	FU-STZ
Całkowita odpowiedź (%)	2	2 (2,4)	0 (0)
Częściowa odpowiedź (%)	21	9 (13,5)	12 (16)
Stabilizacja choroby (%)	25	13 (15,3)	12 (15,4)
Mediana PFS (przeżycie wolne od progresji) / miesiąc	-	4,5	5,3
Mediana przeżycia / miesiąc	18	15,7	24,3

Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w skuteczności terapii pomiędzy ramionami badania (Sun 2005).

6.1.4. Badania nierandomizowane

Odnaleziono również jedno badanie (jednoramienne, jednoosrodkowe, Turner 2010) oceniające skuteczność terapii wielolekowej, w której skład wchodziła m.in. streptozocyna w chemioterapii nowotworów neuroendokrynnych. Wśród 82 pacjentów włączonych do badania, u 49 stwierdzono nowotwór trzustki, u 9 nowotwór przewodu pokarmowego, u 8 nowotwór płuca, u 1 nowotwór jajnika, a u 15 nowotwór o innej lokalizacji. Terapia obejmowała podawanie folinianu wapnia, 45 mg w czasie 2 h, 5-fluorouracylu 500 mg / m² w powolnym bolusie, streptozocyny 1000 mg / m² / 1000 ml, 0,9% roztworu soli fizjologicznej w czasie 2 h, mannitolu 20 g / 200 ml soli fizjologicznej w czasie 30 min, cisplatyny 70 mg / 1000 ml soli fizjologicznej + nawodnienie pacjenta. Chemioterapia poddawana była co 21 dni przez maksymalnie 6 cykli. Pacjenci u których nie wystąpiła progresja po 3 cyklach chemioterapii, poddawani byli jej aż do cyklu 6. 93% pacjentów otrzymało co najmniej 3 cykle chemioterapii, a 72 % pacjentów otrzymało co najmniej 6 cykli leczenia.

Odpowiedź na leczenie była oceniana przez dwóch niezależnych radiologów, zgodnie z kryteriami RECIST, w których całkowita odpowiedź związana jest z całkowitą regresją wszystkich guzów, częściowa odpowiedź związana jest z co najmniej 30% zmniejszeniem się sumy przekątnych wszystkich obserwowanych guzów, stabilizacja choroby związana jest z brakiem przyrostu oraz brakiem zaniku guzów (suma przekątnych), progresja związana jest z co najmniej 20% wzrostem sumy przekątnych guzów. Odpowiedź na leczenie wśród pacjentów z pierwotnym guzem trzustki wyniosła 38% (18 / 47), a wśród pacjentów z pierwotnym guzem o umiejscowieniu innym niż w trzustce 25% (8 / 32).

Tabela 12. Wyniki badania Turner 2010.

Położenie guza	Odpowiedź			
	Częściowa	Stabilizacja	Progresja	Częściowa (%)
Trzustka	18	24	5	38
Poza trzustką (suma)	8	16	8	25
Płuco	2	4	2	25
Przewód pokarmowy	2	5	2	22
Jajnik	1	0	0	100
Inne	3	7	4	21

Mediana przeżycia dla całej populacji pacjentów wyniosła 45 miesięcy, a współczynnik przeżycia 1-rocznego i 2-letniego wyniosły odpowiednio 76,7% (95% CI: 66-84,5) i 65,5% (95% CI: 54,1-74,7).

Autorzy badania podkreślają skuteczność opisanej terapii w leczeniu przeciwnowotworowym (współczynnik kontroli choroby po 6 miesiącach, dla całej populacji – 72%, mediana progresji, 9,1 miesiąca, przeżycie

całkowite 31,5 miesiąca), guzy umiejscowione w obrębie trzustki wykazały się większą odpowiedzią na leczenie w porównaniu z guzami umiejscowionymi poza trzustką (38 vs. 25%) (Turner 2010).

Odnaleziono również prospektywne badanie II fazy (Bukowski 1987) oceniające skuteczność terapii złożonych w dających przerzuty nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych zlokalizowanych poza trzustką i potwierdzonych przy pomocy biopsji. Do badania włączono 65 pacjentów, z których u 56 stosowano schemat 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid + streptozocyna (FAC-S) a u 9 pacjentów stosowano schemat bez doksorubicyny (FC-S). Wyższą skutecznością wykazał się schemat FAC-S, mediana przeżycia wyniosła 12,9 miesiąca w porównaniu z 7,6 miesiąca dla ramienia FC-S. W związku z tym, że streptozocyna stosowana była w obu ramiach badania, a także niskiej liczebności ramienia FC-S, przedstawiono wyniki sumaryczne dla całej populacji.

Tabela 13. Wyniki badania Bukowski 1987.

Umiejscowienie nowotworu	Całkowita odpowiedź (%)	Częściowa odpowiedź (%)	Mediana przeżycia / miesiąc
Cała populacja	2 / 65 (3)	17 / 65 (26)	10,8
Jelito cienkie	1 / 22 (5)	6 / 22 (27)	11,3
Jelito grube	0 / 12 (0)	5 / 12 (42)	10,6
Płuca	0 / 10 (0)	1 / 10 (10)	8,3
Inne / nieznanne	0 / 14 (0)	3 / 14 (21)	6,5
Różnorodne	1 / 7 (14)	2 / 7 (28)	13,5

Analiza wyników badania wykazała, że najwyższą odpowiedzią na leczenie wykazał się grupa pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w obrębie układu pokarmowego (Bukowski 1987).

Odnaleziono jedno niskiej jakości (1 pkt, w skali JADAD, brak randomizacji, brak zaślepienia, opis utraty pacjentów z badania) badanie II fazy (Horton 1975) oceniające skuteczność różnych terapii, w tym streptozocyny, u pacjentów z dającym przerzuty rakiem jelita grubego. Kryteria włączenia do badania obejmowały: histopatologicznie potwierdzonego raka jelita grubego; oczekiwany czas przeżycia pacjenta: powyżej 90 dni; poziom białych krwinek (WBC) > 5000 komórek / mm³; liczba płytek krwi > 150 000 płytek / mm³; azot mocznikowy we krwi < 25 mg / 100 ml; poziom kreatyniny < 1,5 mg / 100 ml; bilirubina < 2,0 mg / 100 ml. Rozmiar guza został arbitralnie ustalony jako suma dwóch prostokątnych przekątnych, lub suma przekątnych kilku guzów. Odpowiedź na leczenie oceniano w redukcji sumy tych przekątnych. Całkowitą odpowiedź na leczenie uzyskiwano w przypadku zniknięcia guzów nowotworowych, a częściową odpowiedź na leczenie uzyskiwano w sytuacji co najmniej 50% zmniejszenia się wielkości guzów. Progresa choroby zdefiniowana była jako zwiększenie rozmiarów guza o co najmniej 25%. Badanie było randomizowane, przy pomocy zaklejonych kopert z kartami leczenia, które były losowane przez lekarza tuż przed rozpoczęciem u pacjenta leczenia.

W badaniu oceniano skuteczność czterech leków: CCNU (130 mg / m²) podawany doustnie, w pojedynczej dawce co 6 tygodni; 6-tioguanina (1,0 mg / kg / dzień) podawana doustnie w dwóch podzielonych dawkach; prokarbazyna (100 mg / dzień) podawana doustnie przez 7 dni a następnie codziennie (3 mg / kg); oraz streptozocyna (2,0 g / m²) podawana dożylnie, raz w miesiącu. W trakcie trwania badania zredukowano dawkę streptozocyny do 0,5 g / m². W przypadku uzyskania remisji choroby lub brak odpowiedzi na leczenie, terapia mogła być kontynuowana bezterminowo po 9-tygodniowym okresie obserwacji.

Do badania włączono 257 pacjentów, z których 222 ukończyło 9-tygodniowy okres obserwacji, badanie było wieloośrodkowe i obejmowało 25 instytucji w USA. Większość pacjentów pochodziła z centrum medycznego w Chicago, USA. Dystrybucja wieku i płci była porównywalna we wszystkich grupach, 61% pacjentów otrzymywało już wcześniej chemioterapię, głównie na bazie 5-fluorouracylu i był to czynnik równomiernie występujący w ramionach badania. Całkowity współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 8%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności streptozocyny, CCNU, 6-tioguaniny, jednakże te schematy leczenia wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż prokarbazyna w zakresie odpowiedzi na leczenie.

Tabela 14. Zestawienie wyników badania Horton 1975, odpowiedź na leczenie

Leczenie	Odpowiedź na leczenie				
	Całkowita	Częściowa	Brak odpowiedzi	Progresa	Suma
Prokarbazyna	0	1	17	20	38
Streptozocyna	0	5	11	34	50
CCNU	0	6	8	41	55
6-tioguanina	2	2	15	35	54

Leczenie	Odpowiedź na leczenie				
	Całkowita	Częściowa	Brak odpowiedzi	Progresja	Suma
Suma (%)	2 (1)	14 (7)	51 (26)	130 (66)	197 (100)

Mediana czasu remisji wyniosła w badaniu 9 (2-60) tygodni. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 22,6 tygodni w grupie prokabazyny (27 zgonów / 38 pacjentów); 12,1 w grupie streptozocyny (41 / 50); 20,2 w grupie CCNU (42 / 55); 16,2 w grupie 6-tioguaniny (42 / 54) (Horton 1975).

Odnaleziono wyniki badania II fazy (Kane 1978) oceniającego skuteczność streptozocyny w leczeniu raka drobnokomórkowego płuca. Do badania włączono 13 pacjentów, dla których przewidywany czas przeżycia był większy niż 1 miesiąc oraz czas spędzany w łóżku był niższy niż 75% dnia. Dla wszystkich włączonych do badania pacjentów oceniana interwencja była drugą linią leczenia; 3 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz cyklofosfamidem, a 10 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz schematem cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat. Interwencja obejmowała streptozocynę w dawce 1 g / m² / tydzień podawaną dożylnie, 6 pacjentów otrzymało 3 cykle leczenia a 7 pacjentów otrzymało 4 cykle leczenia. Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, u wszystkich zarejestrowano natomiast progresję choroby w tydzień po ostatniej dawce leku (Kane 1978).

6.1.5. Abstrakty z badań

Odnaleziono również 3 abstrakty badań oceniających skuteczność chemioterapii w oparciu m.in. o streptozocynę w nowotworach przewodu pokarmowego lub płuca. Z powodu braku możliwości uzyskania dostępu do pełnego tekstu publikacji przedstawiono jedynie podsumowanie wyników oparte o wyżej wspomniane abstrakty.

W badaniu Engstrom 1984 porównywano skuteczność schematu FU-STZ z doksorubicyną (DOX) u pacjentów z dającymi przerzuty rakowiakami. Do analizy włączono 172 pacjentów, współczynnik odpowiedzi na terapię wyniósł 22% w grupie FU-STZ i 21% w grupie DOX, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 64 tygodni w grupie FU-STZ i 48 tygodni w grupie DOX. U 33% pacjentów w grupie FU-STZ nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, pacjenci ci zostali włączeni do ramienia DOX, gdzie 18% z nich uzyskało odpowiedź na leczenie. U 35% pacjentów ramienia DOX nie uzyskano odpowiedzi na leczenie, pacjenci ci zostali włączeni do ramienia FU-STZ, i 29% z nich uzyskało odpowiedź na leczenie. Obie terapie wykazały skuteczność w kierunku działania przeciwnowotworowego (Engstrom 1984).

W badaniu Moertel 1979 porównywano skuteczność terapii schematem streptozocyna + 5-fluorouracyl (FU-STZ) ze schematem streptozocyna + cyklofosfamid (CFS-STZ) u pacjentów z dającymi przerzuty rakowiakami. Odpowiedź na leczenie uzyskano u 14 / 42 (33%) pacjentów w grupie FU-STZ oraz 12 / 47 (26%) w grupie CFS-STZ. U pacjentów z nowotworem jelita cienkiego odpowiedź na leczenie kształtowała się na poziomie 44% (FU-STZ) i 37% (CFS-STZ), a u pacjentów z nowotworem płuca na poziomie 12% (FU-STZ) i 17% (CFS-STZ) (Moertel 1979).

W badaniu Oberg 1987 oceniano skuteczność monoterapii streptozocyną (n=7) i terapii skojarzonej streptozocyna + 5-fluorouracyl (n=24). U 3 pacjentów uzyskano odpowiedź na leczenie (9,7%) ze średnim czasem remisji równym 2,7 miesiąca. U 18 pacjentów zaobserwowano stabilizację choroby (58%), a u 10 pacjentów zaobserwowano progresję choroby (32,3%) (Oberg 1987).

6.1.6. Opisy przypadków

Odnaleziono jeden opis przypadku złośliwego neuroendokrynnego guza płuca u 42 letniej kobiety rasy kaukaskiej palącej od dawna papierosy. Pacjentka w pierwszej linii leczenia otrzymała 2 cykle chemioterapii oparte o cyklofosfamid (500 mg / m² dożylnie), doksorubicynę (50 mg / m² dożylnie) i winkrystynę (1 mg / m² dożylnie) co trzy tygodnie, w związku z progresją choroby terapię zmieniono na interferon r-alfa-2a (6 x 10⁶ IU / dzień), który podawano przez 2 miesiące. W tym czasie u pacjentki zaobserwowano dalszą progresję choroby. W dalszej linii leczenia zastosowano streptozocynę (500 mg / m², dni 1-3) z epirubicyną (75 mg / m², dzień 1), co 3 tygodnie; pacjentka zmarła po 4 cyklach chemioterapii, w 10 miesięcy od rozpoczęcia leczenia (Colleoni 1991).

Odnaleziono również jeden opis przypadku 15-letniej pacjentki, u której wykryto przyzwójaka płuc (należy do nowotworów neuroendokrynnych). Pacjentka początkowo leczona była w cyklach 5 dniowych cisplatyną 20 µg / m² z etopozydem 100 µg / m². Po 6 cyklach leczenia nie uzyskano odpowiedzi na leczenie. W II linii leczenia podawano pacjentce oktreotyd 200 µg / 2 x dzień podskórnie, po 5 miesiącach terapii uzyskano progresję choroby i obniżenie wydolności oddechowej pacjentki.

W trzeciej linii leczenia zastosowano u pacjentki terapię doksorubicyną 25 mg / m² przez 2 dni i streptozocyna 500 mg / m² przez 5 dni w cyklach 1-miesięcznych, uzyskiwano odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy. Po 6 cyklach zakończono terapię z powodu zdarzeń niepożądanych ze strony nerek. W kolejnej linii leczenia zastosowano interferon alfa 2b podskórnie początkowo w dawce 2,5 x 10⁶ IU / dzień, którą następnie zredukowano do tej samej dawki lecz podawanej co drugi dzień z powodu zahamowania czynności szpiku kostnego. Pacjentka dobrze tolerowała leczenie interferonem przez ponad rok, aż do dnia publikacji niniejszego artykułu (Chow 1998).

Odnaleziono również publikację opisującą 19 przypadków pacjentów z endokrynnymi nowotworami płuc, u jednego pacjenta po niepowodzeniu terapii naprzemienną obejmującą schemat cyklofosfamid + doksorubicyna + winkrystyna oraz schemat cisplatyna + VP-16 zastosowano leczenie obejmujące 5-fluorouracyl ze streptozocyną. U pacjenta uzyskano częściową odpowiedź na leczenie (Neal 1986).

Odnaleziono również opis przypadku 46-letniego mężczyzny rasy czarnej, długoletniego palacza, u którego zdiagnozowano drobnokomórkowego raka płuca. U pacjenta zastosowano chemioterapię w oparciu o cyklofosfamid (1200 mg / m², dożylnie), doksorubicynę (50 mg / m², dożylnie) i winkrystynę (1,4 mg / m², dożylnie) naprzemiennie z VP-16 (120 mg / m², dożylnie, dni 4, 6, 8) i cisplatyną (60 mg / m², dożylnie, dzień 1). Pacjent nie uzyskał odpowiedzi na leczenie i choroba uległa progresji. Na drodze dalszej diagnostyki nowotwór sklasyfikowano jako nietypowy endokrynni guz płuca. Zastosowano radioterapię po której zastosowano chemioterapię w oparciu o 5-fluorouracyl (500 mg / m², dożylnie dni 1-5) i streptozocynę (500 mg / m², dożylnie, dni 1-5) co 5-6 tygodni. Po każdym cyklu chemioterapii obserwowano regresję choroby (Chorba 1984).

6.1.7. Bezpieczeństwo

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w badaniu Bukowski 1987 były: biegunka o umiarkowanym do ciężkiego przebiegu, wymioty oraz leukopenia (Bukowski 1987).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi w grupie streptozocyny w badaniu Sun 2005 były: wymioty, biegunka, inne działania niepożądane ze strony układu pokarmowego, wysypka, zaburzenia neurologiczne, oddechowe, układu moczowo-płciowego, hematologiczne, wątroby, lub inne (Sun 2005).

W badaniu Dahan 2009 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia ciężkości: anemia (6%), trombocytopenia (3%), nudności (6%), wymioty (6%), biegunka (6%), astenia (9%), uczucie bólu (6%), łącznie wszystkie działania niepożądane 3 i 4 stopnia ciężkości wystąpiły u 34% populacji (Dahan 2009).

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 15. Przesłanki za finansowaniem wskazane przez ekspertów

Ekspert	Stanowisko
Elżbieta Starosławska	Ekspert nie odniósł się do słuszności finansowania streptozocyny w przedmiotowych wskazaniach.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie 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); płąt dolny płuca lub oskrzele płatowe dolne (ICD10: C34.3). Oceniany produkt leczniczy nie jest zarejestrowany w procedurze centralnej (EMA) ani w URPL.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) oraz art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2012 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz.696 z późn. zm.).

Minister Zdrowia wyraził zgodę na wykonanie skróconej oceny ww. świadczenia opieki zdrowotnej.

Problem zdrowotny

Nowotwory neuroendokrynne przewodu pokarmowego (głównie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe) wywodzą się z 15 typów wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i trzustki. Nowotwory te mogą wykazywać czynność hormonalną, ale znaczna ich część nie wydziela wystarczającej dla wystąpienia objawów liczby hormonów i/lub amin biogennych. Przeszło połowę stanowią rakowiaki (w przypadku układu pokarmowego rakowiaki są wyłącznie nowotworami wydzielającymi serotoninę). W przypadku obecności przerzutów w wątrobie hipersekrecja serotoniny wywołuje tzw. zespół rakowiaka. Komórki nowotworów neuroendokrynnych – analogicznie do komórek, z których się wywodzą – posiadają swoiste antygeny (tzw. markery neuroendokrynne), czyli białka charakterystyczne dla komórek nerwowych.

Rakowiaki płuca (typowe i atypowe) należą do grupy nowotworów neuroendokrynnych (oprócz raka drobnokomórkowego i raka wielkomórkowego z cechami różnicowania neuroendokrynnego). Rakowiaki typowe płuca cechują się przede wszystkim miejscowo naciekającym wzrostem i niewielkim ryzykiem przerzutowania. Rakowiaki atypowe (utkanie z większym polimorfizmem komórek i cechami martwicy) wykazują bardziej agresywny przebieg kliniczny, a przerzuty stwierdza się w 30–50% przypadków.

Alternatywne technologie medyczne

Jako komparatory dla streptozocyny w monoterapii lub terapiach złożonych w przedmiotowych wskazaniach stosowane są głównie następujące schematy leczenia: interferon alfa; doksorubicyna; 5-fluorouracyl; doksorubicyna + 5-fluorouracyl; CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna; radioterapia + cyklofosfamid; radioterapia + cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat (badania randomizowane i nierandomizowane) i inne (opisy przypadków).

W rekomendacjach klinicznych z kolei wymieniane są następujące schematy leczenia: kapecytabina; kapecytabina + oksaliplatyna; oktreotyd, lanreotyd; interferon alfa; sunitynib; ewerolimus; temozolomid; temozolomid + kapecytabina; temozolomid + kapecytabina + bewacyzumab; cisplatyna + etopozyd; 5-fluorouracyl + doksorubicyna.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Odnaleziono 2 badania randomizowane oceniające skuteczność streptozocyny. W badaniu Dahan 2009 (3 pkt w skali JADAD) porównywano skuteczność streptozocyny w schemacie z 5-fluorouracylem z interferonem alfa. W żadnym z ramion badania nie odnotowano ani jednego przypadku uzyskania całkowitej odpowiedzi na leczenie. Wyższą skutecznością wykazała się terapia interferonem alfa, jednakże nie uzyskano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy ramionami badania. W badaniu Sun 2005 (1 pkt. w skali JADAD) porównywano skuteczność schematów doksorubicyna + 5-fluorouracyl oraz streptozocyna + 5-fluorouracyl. Nie wykazano istotnie statystycznej różnicy w skuteczności terapii pomiędzy ramionami badania.

Odnaleziono również wyniki 4 badań nierandomizowanych, w których oceniano skuteczność streptozocyny. W jednoramiennym badaniu Turner 2010 streptozocyna wchodziła w skład schematu chemioterapii wielolekowej (folinian wapnia + 5-fluorouracyl + mannitol + cisplatyna + streptozocyna). Odpowiedź na leczenie u pacjentów z pierwotnym guzem o umiejscowieniu innym niż w trzustce – 25% (8 / 32). Mediana przeżycia dla całej populacji pacjentów wyniosła 45 miesięcy, a współczynnik przeżycia 1-rocznego i 2-letniego wyniosły odpowiednio 76,7% (95% CI: 66-84,5) i 65,5% (95% CI: 54,1-74,7).

W prospektywnym badaniu Bukowski 1987 oceniano skuteczność terapii złożonych w dających przerzuty nieoperacyjnych guzach neuroendokrynnych zlokalizowanych poza trzustką. Stosowano schemat 5-fluorouracyl + doksorubicyna + cyklofosfamid + streptozocyna (FAC-S) oraz schemat bez doksorubicyny (FC-S). Wyższą skutecznością wykazał się schemat FAC-S, mediana przeżycia wyniosła 12,9 miesiąca w porównaniu z 7,6 miesiąca dla ramienia FC-S. Ponadto analiza wyników badania wykazała, że najwyższą odpowiedź na leczenie uzyskano w grupie pacjentów z nowotworami umiejscowionymi w obrębie układu pokarmowego.

W badaniu Horton 1975 oceniano skuteczność różnych terapii, w tym streptozocyny, u pacjentów z dającym przerzuty rakiem jelita grubego. W badaniu oceniano skuteczność czterech leków: CCNU; 6-tioguanina; prokarbazyna oraz streptozocyna. Całkowity współczynnik odpowiedzi na leczenie wyniósł 8%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności streptozocyny, CCNU, 6-tioguaniny, jednakże te schematy leczenia wykazywały istotnie statystycznie wyższą skuteczność niż prokarbazyna w zakresie odpowiedzi na leczenie. Mediana czasu remisji wyniosła w badaniu 9 (2-60) tygodni. Mediana przeżycia wyniosła odpowiednio 22,6 tygodni w grupie prokarbazyny (27 zgonów / 38 pacjentów); 12,1 w grupie streptozocyny (41 / 50); 20,2 w grupie CCNU (42 / 55); 16,2 w grupie 6-tioguaniny (42 / 54).

W badaniu Kane 1978 oceniano skuteczność streptozocyny w leczeniu raka drobnokomórkowego płuca. Dla wszystkich włączonych do badania pacjentów oceniana interwencja była drugą linią leczenia; 3 pacjentów

leczonych było wcześniej radioterapią oraz cyklofosfamidem, a 10 pacjentów leczonych było wcześniej radioterapią oraz schematem cyklofosfamid + CCNU + winkrystyna + metotreksat. Żaden z pacjentów nie uzyskał odpowiedzi na leczenie, u wszystkich zarejestrowano natomiast progresję choroby w tydzień po ostatniej dawce leku.

Skuteczność praktyczna

Odnaleziono 4 publikacje stanowiące opisy przypadków pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi, u których zastosowano schematy leczenia oparte o streptozocynę. W 2 przypadkach (Neal 1986; Chorba 1984) zastosowano streptozocynę w schemacie z 5-fluorouracylem i uzyskano odpowiedź na leczenie. W publikacji Chow 1998 zastosowano schemat streptozocyna + doksorubicyna w III linii leczenia. U pacjentki uzyskiwano odpowiedź na leczenie przez 6 miesięcy, terapia musiała być przerwana ze względu na działania niepożądane. W publikacji Colleoni 1991 opisano ciężki przypadek pacjentki, u której w III linii leczenia podano schemat streptozocyna + epirubicyną, pacjentka zmarła po 4 cyklach leczenia.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono 10 rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania w przedmiotowych wskazaniach (1 wytyczne dotyczące postępowania w rakowiakach – NCCN 2013; 2 rekomendacje ESMO dotyczące guzów neuroendokrynnych układu oddechowego i przewodu pokarmowego – ESMO 2012, ESMO 2012a; 5 rekomendacji Polskiej Unii Onkologii, oraz dwie publikacje o charakterze przeglądu – 1 francuską, Rougier 2000 oraz jedną międzynarodową Firling 2012). W Polskich wytycznych streptozocyna wymieniana jest jedynie w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego. Zgodnie z wytycznymi NCCN 2013 dopuszcza się leczenie rakowiaków streptozocyną w kombinacji z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych płuca streptozocyna zalecana jest w dalszych liniach leczenia w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną. Zgodnie z wytycznymi ESMO 2012 dotyczącymi nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego streptozocyna w schemacie z 5-fluorouracylem bez/z doksorubicyną zalecana jest w pierwszej linii leczenia farmakologicznego u chorych, u których leczenie chirurgiczne jest niemożliwe.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

8. Piśmiennictwo

- Brunton 2007** L.L. Brunton; J.S. Lazo; K.L. Parker; Farmakologia Goodmana & Gilmana t II. Wydawnictwo Czelej, Lublin 2007
- Bukowski 1987** R.M. Bukowski, K.G. Johnson, R.F. Peterson, R.L. Stephens, S.E. Rivkin, B. Neilan, J.H. Costanzi; A phase II trial of combination chemotherapy in patients with metastatic carcinoid tumors. A southwest oncology group study; *Cancer*; 60, 12, 2891–2895, 1987
- Chorba 1984** T. Chorba, J.M. Orenstein, L. Harisiadis, T. Moody, T. Burton, R.S. Schulof; An atypical endocrine tumor of the lung responsive to radiation therapy and 5-fluorouracil-streptozotocin; *Cancer*. 1984 Jun 1;53(11):2430-8
- Chow 1998** S.N. Chow, M. Seear, R. Anderson, F. Magee; Multiple pulmonary chemodectomas in a child: results of four different therapeutic regimens; *J Pediatr Hematol Oncol*. 1998 Nov-Dec;20(6):583-6
- Colleoni 1991** M. Colleoni, M. Di Bartolomeo, C. Patriarca, R. Buzzoni, E. Bajetta; Well-differentiated neuroendocrine carcinoma of the lung: a case report; *Tumori*. 1991 Jun 30;77(3):282-4
- Dahan 2009** L. Dahan, F. Bonnetain, P. Rougier, J.-L. Raoul, E. Gamelin, P.-L. Etienne, G. Cadiot, E. Mitry, D. Smith, F. Cvitkovic, B. Coudert, F. Ricard, L. Bedenne, J.-F. Seitz; Phase III trial of chemotherapy using 5-fluorouracil and streptozotocin compared with interferon alpha for advanced carcinoid tumors: FNCLCC–FFCD 9710; *Endocrine-Related Cancer* (2009) 16 1351–1361
- Engstrom 1984** P.F. Engstrom, P.T. Lavin, E. Folsch, H.O. Douglass Jr. Streptozocin plus fluorouracil versus doxorubicin therapy for metastatic carcinoid tumor; *J Clin Oncol* 1984, 2 (11): 1255-9
- ESMO 2012** K. Öberg, P. Hellman, P. Ferolla M. Papotti, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii120–vii123, 2012
- ESMO 2012a** K. Öberg, U. Knigge, D. Kwekkeboom, A. Perren on behalf of the ESMO Guidelines Working Group; Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii124–vii130, 2012
- Frilling 2012** A. Frilling, G. Akerstrom, M. Falconi, M. Pavel, J. Ramos, M. Kidd I.M. Modlin; Neuroendocrine tumor disease: an evolving landscape; *Endocrine-Related Cancer* (2012) 19 R163–R185
- Horton 1975** J. Horton, A. Mittelman, S.G. Taylor 3rd, L. Jurkowitz, J.M. Bennett, E. Ezdinli, J. Colsky, J.A. Hanley; Phase II trials with procarbazine (NSC-77213), streptozotocin (NSC-85998), 6-THIOGUANINE (NSC-752), and CCNU (NSC-79037) in patients with metastatic cancer of the large bowel; *Cancer Chemother Rep*. 1975 Mar-Apr;59(2 Pt 1):333-40
- Kane 1978** R.C. Kane, A.M. Bernath, M.R. Cashdollar; Phase II trial of streptozotocin for small cell anaplastic carcinoma of the lung; *Cancer Treat Rep*. 1978 Mar;62(3):477-8
- Moertel 1979** C.G. Moertel, J.A. Hanley; Combination chemotherapy trial in metastatic carcinoid tumor and the malignant carcinoid syndrome; *Cancer Clin Trials* 1979; 2 (4): 327-34
- NCCN 2013** NCCN Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines)Neuroendocrine tumours. Version 2.2013. NCCN.org
- Neal 1986** M.H. Neal, R. Kosinski, P. Cohen, J.M. Orenstein; Atypical endocrine tumors of the lung: a histologic, ultrastructural, and clinical study of 19 cases; *Hum Pathol*. 1986 Dec;17(12):1264-77
- Oberg 1987** K. Oberg, I Norheim, G. Lundqvist, L. Wide; Cytotoxic treatment in patients with malignant carcinoid tumors. Response to streptozocine – alone or in combination with 5-fluorouracil. *Acta Oncol* 1987; 26 (6) 429-32
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlowska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2011** Nowotwory złośliwe płuca i opłucnej; Red: M. Krzakowski, J. Jassem; [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- PUO 2011a** Nowotwory układu pokarmowego; Redakcja: P. Potemski, W. Polkowski; [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- PUO 2011b** Nowotwory układu Wewnętrznydzielnicy; Redakcja: Krzysztof Herman, Michał Jarzab; [w:] Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011
- Sun 2005** W. Sun, S. Lipsitz, P. Catalano, J. A. Mailliard, D.G. Haller; Phase II/III Study of Doxorubicin With Fluorouracil Compared With Streptozocin With Fluorouracil or Dacarbazine in the Treatment of Advanced Carcinoid Tumors: Eastern Cooperative Oncology Group Study E1281; *J Clin Oncol* 23:4897-4904
- Turner 2010** N.C. Turner, S.J. Strauss, D. Sarker, R. Gillmore, A. Kirkwood, A. Hackshaw, A. Papadopoulou, J. Bell, I. Kayani, C. Toumpanakis, F. Grillo, A. Mayer, D. Hochhauser, R.H. Begent, M.E. Caplin T. Meyer; Chemotherapy with 5-fluorouracil, cisplatin and streptozocin for neuroendocrine tumours; *British Journal of Cancer* (2010) 102, 1106 – 1112