



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Afinitor (ewerolimus)
we wskazaniu:
nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania
wewnętrznych i struktur pokrewnych – gruczoł
wydzielania wewnętrznych, nieokreślony (C75.9)

Raport skrócony ws. oceny świadczenia opieki
zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-39/2013

Warszawa, 16 stycznia 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców, m.in.: Pfizer Europe MA EEIG, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Actavis Group PTC ehf, medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate mbH, Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Accord Healthcare Ltd, Janssen Cilag International N.V., TEVA Pharma B.V., Novartis Europharm Ltd., CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Sandoz GmbH, Chemi S.p.A, Ipsen Pharma.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem przedsiębiorców innych niż wnioskodawca/ podmiotu odpowiedzialnego dla ocenianej technologii o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: m.in.: Pfizer Europe MA EEIG, Instytut Biotechnologii i Antybiotyków, Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o., Actavis Group PTC ehf, medac Gesellschaft fur klinische Spezialpraparate mbH, Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG, Accord Healthcare Ltd, Janssen Cilag International N.V., TEVA Pharma B.V., Novartis Europharm Ltd., CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Sandoz GmbH, Chemi S.p.A, Ipsen Pharma.

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:**5-FU** – fluorouracyl**AIDS** – zespół nabytego niedoboru odporności**ALT** – aminotransferaza alaninowa**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**AST** – aminotransferaza asparaginianowa**CADATH** – *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health***CT** – tomografia komputerowa**DNA** – kwas deoksyrybonukleinowy**EMA** – *European Medicines Agency***ESMO** – *European Society for Medical Oncology***EUS** – endoskopowa ultrasonografia**EWE+OCT Lar** – ewerolimus w skojarzeniu z oktreotydem długo działającym**FDA** – *Food and Drug Administration***FDG-PET** – pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą**FNCLCC** – *French National Federation of Cancer Centres***GEP-NET** – nowotwory neuroendokrynne układu pokarmowego**GH** – hormonu wzrostu**HAS** – *Haute Autorite de Sante***HTA** – ocena technologii medycznych**IGF-1** – insulinopodobny czynnik wzrostu**ITT** – analiza zgodna z intencją leczenia**MEN** – mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza**MRI** – rezonans magnetyczny**mTOR** – kinaza białkowa treoninowo-serynowa**NCCN** – *National Comprehensive Cancer Network***NET** – nowotwór neuroendokryny**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia**NG** – *Nordic Guidelines***NICE** – *National Institute for Health and Care Excellence***no** – nie osiągnięto**OS** – przeżycie całkowite**PBAC** – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee***PFS** – przeżycie wolne od progresji choroby**pNET** – nowotwór neuroendokryny trzustki**PP** – analiza zgodna z protokołem**PTAC** – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee***PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej**RNA** – kwas rybonukleinowy**RP** – Rada Przejrzystości**SMC** – *Scottish Medicines Consortium***SSTR** - ludzki receptor somatostyny**URPL** – Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**Ustawa** – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)**VEGF** – czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego**WHO** – *World Health Organization*

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	9
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	9
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	10
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	10
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	15
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	15
2.3.1.	Interwencje	15
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	15
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	16
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	16
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	17
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	17
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3.	Opinie ekspertów	20
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	21
4.1.	Rekomendacje kliniczne	21
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	24
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	24
5.	Finansowanie ze środków publicznych	25
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	25
5.2.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	26
6.	Wskazanie dowodów naukowych	27
6.1.	Analiza kliniczna	27
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	27
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	27
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	27
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotny	27
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	29
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	31
7.	Podsumowanie	32
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	32
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	32
8.	Piśmiennictwo	34
9.	Załączniki	35

1. Podstawowe informacje o wniosku

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

13-10-15, MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Afinitor (ewerolimus) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C75.9: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

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

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Afinitor (ewerolimus)

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

Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Europharm Ltd. – Afinitor (ewerolimus)

http://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2013/15/akt.pdf data dostępu: 09.01.2014 r.

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Afnitor (ewerolimus) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

- C75.9: Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy 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.).

Dodatkowe informacje: Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 15.10.2013 r. znak: MZ-PLA-460-19199-31/DJ/13 jako termin wydania rekomendacji wskazywało **dzień 31 stycznia 2014 r.**

Ze względu na ograniczenia kadrowe Agencji oraz ograniczenia czasowe na realizację zlecenia, zgodnie z akceptacją Ministerstwa Zdrowia wyrażoną w piśmie MZ-PLA-460-19199-41/DJ/13 z dnia 06.11.2013 r., w ramach realizacji przedmiotowego zlecenia wykonany został raport skrócony ograniczony do: oceny skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, z wykorzystaniem dostępnych informacji dotyczących rejestracji, danych pochodzących z badań wtórnych (metaanalizy oraz przeglądy systematyczne), a w przypadku ich braku z najbardziej wiarygodnych badań pierwotnych, wniosków płynących z przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz w oparciu o ewentualne opinie ekspertów klinicznych.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C75.9

Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

Definicja

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią niejednorodną grupę guzów z przerzutami, dla których w momencie diagnostyki nie można rozpoznać jego miejsca pochodzenia poprzez standardowe procedury. Według patologii rozróżnia się:

- wysoko i średnio zróżnicowane gruczolakoraki,
- nisko zróżnicowane nowotwory (w tym nisko zróżnicowane gruczolakoraki),
- nowotwory płasko nabłonkowe,
- nowotwory niezróżnicowane,
- nowotwory z neuroendokrynnym zróżnicowaniem [ESMO 2011].

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (enokryne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Do tej grupy chorób zalicza się m.in.: nowotwory wywodzące się z komórek neuroendokrynnych [PTOK 2013a]. Nowotwory neuroendokryne (NET) to guzy wywodzące się z rozproszonego układu endokrynnego [Szczeklik 2013].

Neuroendokryne nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu reprezentują spektrum neuroendokrynnych nowotworów złośliwych. Są one rzadkie, mają zmienne zachowanie kliniczne, wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza [Stoyianni 2011].

Tabela 1. Klasyfikacja NET według WHO 2010 [Szczeklik 2013].

NET	Kryterium histologiczne	Histologiczne zróżnicowanie nowotworu (stopień)	Przebieg kliniczny
Nowotwór neuroendokrynnny G1	< 2 mitoz/10 HPF oraz Ki67 <3%	Wysokie (G1)	Najczęściej łagodny, często hipersekcja
Nowotwór neuroendokrynnny G2	2-20 mitoz/10 /HPF lub Ki67 3-20%	Pośrednie (G2)	Często łagodny, jednak częściej niż NET G1 może dawać przerzuty (klinicznie zachowuje się wówczas jak rak),

Rak neuroendokrynnny G3 (rak drobnokomórkowy lub wie kokomórkowy rak neuroendokrynnny)	>20 mitoz/10 HPF lub Ki67 > 20%	Niskie (G3)	możliwa hipersekcja Typowy dla nowotworu złośliwego
--	---------------------------------	-------------	--

Wiele z NET nieznanego umiejscowienia jest nisko zróżnicowana i agresywna [NCCN 2014]. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu. W grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu (G3) mediana przeżycia wynosi: 40 miesięcy, a przeżycie w 35-45% jest 5-letnie, natomiast o wysokim zróżnicowaniu (G1) mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca, a przeżycie w 33-50-% 2 lata [Pavlidis 2012].

Źródła: ESMO 2011, PTOK 2013a, Szczeklik 2013, NCCN 2014, Pavlidis 2012, Stoyianni 2011

Epidemiologia

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi [PTOK 2013a]. Częstość występowania NET szacuje się na 2,5/100 000 osób [Szczeklik 2013] lub 5,25/100 000 osób w 2004 r. [NCCN 2014]. Według amerykańskiej bazy SEER pierwotne NET nieznanego umiejscowienia stanowią 13% NET (4 752 z 35 618) [NCCN 2014].

Źródła: PTOK 2013a, Szczeklik 2013, NCCN 2014

Poniżej podano zachorowania i zgony dla rozpoznania C75 – nowotwory złośliwe innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych, w które wchodzi oceniane rozpoznanie C75.9.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C75 <http://epid.coi.waw.pl/krn/> data dostępu 10.01.2014 r.

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	Liczba	38	33	22	29	43	36
	Współczynnik*	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
Zgony	Liczba	17	15	18	17	28	29
	Współczynnik*	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1

*na 100 000 mieszkańców.

Tabela 3. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C75.9. wg ekspertów klinicznych

Ekspert kliniczny	Prof. M. Krzakowski	
Zapadalność	„Okolo 150 chorych rocznie.”	„Brak danych epidemiologicznych”.
Chorobowość	Okolo 50 chorych rocznie”	„Według danych Centrum Onkologii w Polsce, w roku 2011 rozpoznanie C75 (według międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10) postawiono u 71 chorych. Brak danych ilu chorych z podanej powyżej liczby było w zaawansowanej fazie choroby nowotworowej. Jednak w większości przypadków (szacuje, że u okolo 80%) chorych rozpoznanie C75 stawiane jest w przypadku przerzutów odległych przy nieznanym punkcie wyjścia ogniska pierwotnego”.
Liczba pacjentów, u których można zastosować Afinitor w ciągu roku	„Zastosowanie ewerolimusu w zaawansowanych nowotworach neuroendokrynnnych trzustki o wysokim i średnim zróżnicowaniu może dotyczyć 20-30 chorych rocznie (oszacowanie własne na podstawie wskaźników epidemiologicznych – 500 chorych, częstość występowania nowotworów dobrze lub pośrednio zróżnicowanych – 80%, kryteriów kwalifikacji do leczenia).”	„Okolo 50.”

Etiologia i patogeneza

Część nowotworów endokrynnnych jest uwarunkowana genetycznie.

Źródła: PTOK 2013a

Obraz kliniczny

NET o nieznanym umiejscowieniu z G3 mają indolentny przebieg i zazwyczaj obejmują wątrobę lub występują z objawami spowodowanymi wydzielaniem wazoaktywnych peptydów, natomiast z G1 charakteryzują się szybkim wzrostem.

Źródła: Pavlidis 2012

Diagnostyka

Wstępna ocena pacjenta z biopsją wskazującą na NET nieznanego umiejscowienia, obejmuje historię rodzinną, objawy kliniczne, badania laboratoryjne, obrazowe i/lub immunohistochemiczne. Historia rodzinna jest szczególnie istotna, ponieważ może zidentyfikować krewnych, dotkniętych tym schorzeniem i pacjentów, którzy są w grupie ryzyka rozwoju mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, tj.: MEN1 lub MEN2.

Ważny wpływ na leczenie może mieć ustalenie czy pacjent ma lub nie ma pierwotnego pNET. Potencjalnie pierwotne umiejscowienie nowotworu można zbadać za pomocą wielofazowej CT lub MRI. Ultradźwięki lub EUS trzustki może być pomocne u pacjentów z prawdopodobną insulinomą lub innymi pNET. Wiele NET ma specyficzne receptory dla amin lub peptydów (np. receptory somatostatynowe), w związku z czym można zastosować scyntyografię somatostatynowa w celu lokalizacji pewnych NET. W dodatku znakowanie radioizotopami (skan kości) jest zalecane w ocenie u pacjentów podejrzanych o przerzuty do kości. FDG-PET i obrazowanie mózgu może być okazjonalnie pomocne w odnalezieniu pierwotnego nowotworu, ale są one mniej wrażliwe w wysoko zróżnicowanych NET i powinny być rozważone jedynie w przypadkach nowotworów nisko zróżnicowanych. Można również rozważyć kolonoskopię, szczególnie w przypadkach wysoko zróżnicowanych przerzutów do wątroby, aby zidentyfikować nowotwór pierwotny jelita cienkiego lub okrężnicy.

Prawdopodobieństwo wystąpienia czynnego nowotworu nadnerczy i zespołu rakowiaka powinno zostać ustalone przed biopsją lub inną inwazyjną procedurą. Blokada alfa i przymusowe nawodnienie mogą być pomocne w podejrzeniu guza chromochłonnego lub przyzwojaka, a premedykacja oktreotydem zastosowana przed operacją, jeżeli podejrzewa się wystąpienie zespołu rakowiaka.

Źródła: NCCN 2014

Leczenie i cele leczenia

Kiedy diagnozuje się NET o nieznanym umiejscowieniu próbuje się ustalić pochodzenie nowotworu, żeby zdecydować o sposobie leczenia. Jeżeli nie można zidentyfikować guza pierwotnego, leczenie prowadzi się w oparciu o jego histologię [NCCN 2014].

NET niskiego stopnia lub wysoko zróżnicowane powinny być leczone podobnie jak rakowiaki, natomiast nisko zróżnicowane, które są relatywnie wrażliwe na chemioterapię opartą na platynie, powinny być leczone agresywnie zgodnie z wytycznymi klinicznymi [Stoyianni 2011] (patrz tabela 11).

Źródła: NCCN 2014, Stoyianni 2011

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Według ekspertów klinicznych skutkami następstw nowotworu złośliwego nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego są:

- przedwczesny zgon,
- niezdolność do samodzielnej egzystencji,
- niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa),
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Źródło: opinie eksperckie

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

Afinitor (ewerolimus)

Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna: L01XE10 – leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Dostępne dawki: 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

Droga podania: doustna.

Dawkowanie: Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjmując kolejną dawkę o zwykłej porze. W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zająć konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę.

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby:

- łagodne zaburzenia czynności wątroby (A wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 7,5 mg na dobę.
- umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (B wg skali Child-Pugh) – zalecana dawka to 5 mg na dobę.
- ciężkie zaburzenia czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh) – stosowanie leku jest zalecane tylko wtedy, kiedy pożądane korzyści z leczenia przewyższają ryzyko. W takiej sytuacji nie należy przekraczać dawki 2,5 mg na dobę.

Jeśli w trakcie leczenia stan wątroby pacjenta (wg skali Child-Pugh) ulegnie zmianie, dawkowanie należy dostosować.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor u dzieci w wieku 0 do 18 lat (brak dostępnych danych).

Przeciwwskazania: nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Źródło: ChPL Afinitor

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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

Źródło: ChPL Afinitor

Według prof. M. Krzakowskiego oceniana technologia medyczna zapobiega przedwczesnemu zgonowi i poprawia jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Natomiast zgodnie z opinią [REDACTED] „aktualnie brak danych aby wnioskowana technologia wpływała na przebieg choroby lub jakość życia.”

Źródło: opinie eksperckie

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

W opiniach eksperckich wskazano, że technologiami, które mogą zastąpić Afinitor w ocenianym wskazaniu są: terapia analogami somatostatyny, terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, terapia ¹³¹I-MIBG oraz chemioterapia (cisplatyna, etopozyd, fluorouracylu, doksorubicyny). Natomiast polskie wytyczne kliniczne w przedmiotowy wskazaniu zalecają stosowanie: analogów somatostatyny lub chemioterapii (cisplatyna+etopozyd) w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu.

Aktualnie na liście leków refundowanych w chemioterapii w rozpoznaniu C75.9 znajdują się następujące substancje czynne: karboplatyna, cisplatyna, cyklofosamid, dekarbazyna, doksorubicyna, etopozyd, ifosfamid, lanreotyd, mitoman, oktreotyd, winblastyna, winkrystyna, winorelbina (zał. 4).

Według danych przekazanych od NFZ w latach 2010-2013 w rozpoznaniu C75.9 najczęściej stosowano: lanreotyd i oktreotyd w ramach chemioterapii oraz oktreotyde (w leczeniu znakowanymi radioizotopowo analogami somatostatyny) i aminokwasy w ramach chemioterapii niestandardowej (patrz tab. 5).

Poniżej podano skrótową charakterystykę analogów somatostatyny oraz substancji najczęściej stosowanych w ramach chemioterapii.

Tabela 4. Charakterystyka komparatorów.

	Somatuline Autogel	Sandostatin/ Sandostatin Lar	Cisplatinum Accord	Etoposid Actavis
Kod ATC	H01 CB03	H 01 CB02	L01XA01	L01CB01
Grupa farmakoterapeutyczna	Hormony hamujące wzrost	Hormony hamujące wzrost	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny	Leki przeciwnowotworowe, pochodne podofilotoksyny
Dawka DDD	3 mg	0,7 mg	Nie określono	Nie określono
Substancja chemiczna	lanreotyd	oktreotyd	cisplatyna	etopozyd
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce	Sandostatin: roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.). Sandostatin Lar: proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.
Zarejestrowane wskazania	<p>Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest przeznaczony do długotrwałego leczenia chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.</p> <p>Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany w leczeniu objawów związanych z akromegalią.</p> <p>Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.</p>	<p>Sandostatin: Leczenie objawowe i w celu zmniejszenia stężenie hormonu wzrostu (GH) i IGF-1 w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia okazały się niewystarczające lub nieskuteczne. Stosowanie produktu leczniczego Sandostatin zaleca się również w leczeniu pacjentów z akromegalią, u których leczenie operacyjne jest przeciwwskazane bądź u pacjentów odmawiających poddania się takiemu leczeniu lub będących w okresie przejściowym przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii.</p> <p>Leczenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, takimi jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, • VIPoma (nowotwory wydzielające polipeptydy jelitowe działające na naczynia), • glukagonoma, • gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), zwykle z jednoczesnym stosowaniem leków z grupy inh bitorów pompy protonowej lub leków selektywnie blokujących receptor H₂, • insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, • GRFoma. <p>Sandostatin nie jest lekiem przeciwnowotworowym i nie powoduje u tych pacjentów wyleczenia.</p>	<p>Cisplatyna jest wskazana do stosowania w leczeniu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zaawansowanego lub przerzutowego raka jąder, • zaawansowanego lub przerzutowego raka jajników, • zaawansowanego lub przerzutowego raka pęcherza moczowego, • zaawansowanego lub przerzutowego płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, • zaawansowanego lub przerzutowego niedrobnokomórkowego raka płuca, • zaawansowanego lub przerzutowego drobnokomórkowego raka płuca, • raka szyjki macicy w skojarzeniu z innymi lekami chemioterapeutycznymi lub radioterapią. <p>Może być stosowana w monoterapii oraz w terapii skojarzonej.</p>	<p>Produkt leczniczy Etoposid Actavis jest wskazany w leczeniu guzów złośliwych jądra oraz drobnokomórkowego raka płuc, w skojarzeniu z innymi cytostatykami.</p>

	Somatuline Autogel	Sandostatin/ Sandostatin Lar	Cisplatinum Accord	Etoposid Actavis
		<p>Nie poddające się leczeniu biegunki u pacjentów z AIDS.</p> <p>Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki.</p> <p>Nagle postępowanie w celu zahamowania krwawień lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przełyku w przebiegu marskości wątroby. Produkt leczniczy Sandostatin jest stosowany w połączeniu ze specjalnym leczeniem, takim jak endoskopowa skleroterapia żyłaków.</p> <p>Sandostatin Lar: Leczenie pacjentów z akromegalią:</p> <ul style="list-style-type: none"> • których stan jest zadowalająco kontrolowany leczeniem produktem Sandostatin podawanym podskórnym, • u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest wskazana lub nieskuteczna, lub będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego wyniku działania radioterapii <p>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowalająco reagują na leczenie produktem Sandostatin podawanym podskórnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, • VIPoma, • glukagonoma, • gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), • insulinoma, w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym, • GRFoma. <p>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym.</p>		
Dawkowanie we wskazaniu najbardziej zbliżonym do ocenianego	<p><u>Guzy neuroendokryne</u></p> <p>60-120 mg podawane co 28 dni.</p> <p>U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, lek można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub co 56 dni.</p>	<p><u>Hormonalnie czynne guzy żołądka, jelita i trzustki</u></p> <p>Sandostatin: 50 µg 1-2/dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej, wpływu na poziom hormonów produkowanych przez guza i tolerancji, dawka może być stopniowo zwiększana do 100-200 µg 3/dobę. W wyjątkowych przypadkach może się okazać stosowanie większych dawek.</p> <p>Sandostatin Lar: 20 mg co 4 tygodnie u pacjentów zadowalająco reagujących na leczenie p.o. Sandostatinem. U pacjentów, którzy po 3 miesiącach leczenia wystąpiło zadowalające złagodzenie</p>	<p>W monoterapii, zalecane są dwa następujące schematy dawkowania:</p> <p>-pojedyncza dawka od 50 do 120 mg/m² powierzchni ciała co 3 do 4. tygodni;</p> <p>-15 do 20 mg/m² na dobę przez pięć dni, co 3 do 4. tygodni.</p> <p>Jeżeli cisplatylna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć.</p> <p>Typowa dawka wynosi 20 mg/m² lub więcej, raz na 3 do 4. tygodni.</p> <p>W leczeniu raka szyjki macicy cisplatylnę</p>	<p>Pacjenci dorośli i pacjenci w podeszłym wieku zazwyczaj stosują dawkę 60-100 mg/m² pc., podawane w powolnym wlewie dożylnym (przez 30 do 60 minut) przez kolejnych 5 dni. Całkowita dawka nie może przekroczyć 400 mg/m² pc. przez cały cykl leczenia. Dawka powinna być dostosowana do odpowiedzi klinicznej i hematologicznej oraz tolerancji produktu leczniczego przez pacjenta. Etopozyd jest wydalany głównie przez nerki, z tego względu pacjenci z</p>

	Somatuline Autogel	Sandostatin/ Sandostatin Lar	Cisplatinum Accord	Etoposid Actavis
		objawów i poprawa wskaźników biologicznych, można zmniejszyć dawkę do 10 mg co 4 tygodnie. W przypadku, gdy po 3 miesiącach leczenia wystąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę produktu Sandostatin Lar do 30 mg co 4 tygodnie.	stosuje się w skojarzeniu z radioterapią. Zazwyczaj stosowana dawka to 40 mg/m ² co tydzień przez 6 tygodni.	zaburzeniami czynności nerek mogą wymagać zmniejszenia dawki. Początkowa dawka powinna być dostosowana do wartości klirensu kreatyniny. Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu leczniczego u dzieci nie została ustalona, z tego względu nie należy podawać etopozyd u dzieciom poniżej 12. roku życia.
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	29.04.2004 r.	Sandostatin: 28.12.1993 r. Sandostatin Lar 24.11.1999 r.	20.01.2011	Nie określono.
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Inhibitor różnych funkcji endokrynych, neuroendokrynych, egnokrynych i parakrynych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostyny (SSTR) 2 i 5, które jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH oraz obniżone powinowactwo do SSTR 1, 3 i 4. Hamuje czynność zewnątrzdzielniczą, podstawowe wydzielanie motyliny, GIP oraz polipeptydu trzustkowego, poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy krezkowej górnej i żyły wrotnej. Znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego. Obniża także stężenie prolaktyny u przewlekłe leczonych pacjentów na akromegalię. Hamuje również rozwój guza.	Hamuje patologicznie zwiększone wydzielanie GH (i normalizuje stężenie IGF-1) oraz serotoniny i peptydów, uwalnianych przez GEP-NET. Zmniejsza nasilenie objawów związanych z chorobą podstawową. Hamuje rozwój guza u pacjentów z zaawansowanymi guzami NET środkowego odcinka prajelita.	Cisplatyna jest nieorganicznym związkim, zawierającym metal ciężki [cis-diaminodichloroplatynę (II)]. Hamuje ona syntezę DNA, tworząc krzyżowe wiązania. W mniejszym stopniu są hamowane synteza białka i RNA. Chociaż najważniejszym mechanizmem działania cisplatyny wydaje się hamowanie syntezy DNA, inne mechanizmy mogą również przyczyniać się do aktywności przeciwnowotworowej cisplatyny, w tym zwiększenie immunogenności nowotworu. Onkologiczne właściwości cisplatyny są porównywalne z właściwościami związków alkilujących. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Cisplatyna prawdopodobnie działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Działanie cytotoksyczne cisplatyny jest spowodowane wiązaniem się z wszystkimi zasadami DNA, z preferencją dla pozycji N-7 guaniny i adenyzy.	Etopozyd wykazuje działanie cytotoksyczne hamujące topoisomeryazy II, enzymu rozszczepiającego dwa łańcuchy DNA podczas transkrypcji, replikacji i procesu odnowy. Stabilizuje on kompleks utworzony przez połączenie fragmentu białkowego enzymu z grupą 5-fosforanową rozciętego łańcucha DNA. W związku z powyższym zmniejsza możliwości naprawy podwójnego łańcucha cząstki DNA.
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na somatostatynę, pochodne peptydy lub którąkolwiek substancję pomocniczą. 	<ul style="list-style-type: none"> Znana nadwrażliwość na oktreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. 	<ul style="list-style-type: none"> Cisplatyna jest przeciwwskazana u pacjentów z nadwrażliwością na cisplatynę lub na inne związki zawierające platynę, lub na którąkolwiek substancję pomocniczą; ze zdiagnozowaną niewydolnością nerek* w stanie odwodnienia (konieczne jest nawodnienie przed i po podaniu leku, aby 	<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na etopozyd lub którąkolwiek substancję pomocniczą; Ciężkie zaburzenia czynności wątroby; Ciężka mielosupresja szpiku kostnego (liczba leukocytów <2000/mm³ lub liczba płytek krwi <75 000/mm³). Ciąża i karmienie piersią.

	Somatuline Autogel	Sandostatin/ Sandostatin Lar	Cisplatinum Accord	Etoposid Actavis
			<p>zapobiec ciężkim zaburzeniom czynności nerek);</p> <ul style="list-style-type: none"> • z zahamowaniem czynności szp ku kostnego; • z zaburzeniami słuchu w przeszłości*; • z neuropatią spowodowaną cisplatyną; • karmiących piersią; • w skojarzeniu z żywymi szczepionkami, w tym ze szczepionką przeciwko żółtej gorączce; • w skojarzeniu z fenytoiną stosowaną profilaktycznie. <p>Ze względu na fakt, iż cisplatyna jest nefrotoksyczna i neurotoksyczna (w szczególności ototoksyczna), toksyczności te mogą mieć charakter kumulacyjny jeśli zaburzenia tego typu istniały w przeszłości.</p>	

Źródło: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=H01CB, ChPL Sandostatin, ChPL Sandostatin Lar, ChPL Somatuline Autogel, ChPL Cisplatinum Accord, ChPL Etoposid Actavis

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych otrzymanych z NFZ w rozpoznaniu głównym ICD-10: C75.9 w poszczególnych latach uwzględniając wszystkie rodzaje świadczeń liczba unikalnych PESELi wyniosła:

- 343 w 2010 r.,
- 499 w 2011 r.,
- 672 w 2012 r.
- 731 w 2013 r.

W tym ewerolimus w ww. rozpoznaniu podano 5 osobom w 2012 r. i 1 osobie w 2013 r.

Poniżej podano informacje NFZ o liczbie pacjentów, którzy stosowali chemioterapię standardową i niestandardową w latach 2010-2013.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem C75.9 stosujących poszczególne leki, refundowane przez NFZ [pismo znak NFZ/DGL/2014/073/0008/W/00619/TC z dnia 09.01.2014 r.].

Substancja czynna	2010	2011	2012	2013	SUMA
Chemioterapia standardowa					
Cisplatinum	3	3	-	-	6
Cyclofosfamidum	1	-	-	-	1
Dacarbazinum	1	-	-	-	1
Darbepoetin alfa	1	-	-	-	1
Dexrazoxani hydrochloridum	1	-	-	-	1
Doxorubicinum	1	1	-	-	2
Etoposidum	3	3	-	-	6
Filgrastimum	-	1	-	-	1
Fluorouracilum	1	-	-	-	1
Lanreotidum	12	2	4	34	52
Mesnum	1	-	-	-	1
Mitotanum	-	-	-	1	1
Octreotidum	22	12	3	35	72
Ondansetronum	6	4	-	-	10
Vincristinum	1	-	-	-	1
Suma	54	26	7	70	157
Chemioterapia niestandardowa					
Amino acids	17	9	33	16	75
Doxorubicinum		1	1		2
Everolimus			5	1	6
Octreotate	17	9	33	16	75
Sunitinib			1		1
SUMA	34	19	73	33	159

Źródło: korespondencja z NFZ

Zgodnie z otrzymanymi opiniami eksperckimi wg [REDAKTOWANE] Afinitor w ocenianym wskazaniu można zastosować u 50 pacjentów rocznie, natomiast wg prof. M. Krzakowskiego ewerolimus w zaawansowanych nowotworach neuroendokrynych trzustki o wysokim i średnim zróżnicowaniu może dotyczyć 20-30 chorych rocznie.

Źródło: opinie eksperckie

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 03.08.2009 r. wydano pozwolenie na dopuszczenie produktu leczniczego Afnitor do obrotu na terenie Unii Europejskiej.

Tabela 6. Dawki produktu leczniczego Afinitor dopuszczone do obrotu na terenie UE.

Produkt leczniczy (substancja czynna)	Numer pozwolenia EU	Moc	Wielkość opakowania	Opakowanie bezpośrednie
Afinitor (ewerolimus)	EU/1/09/538/001	5 mg	30 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/002	5 mg	60 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/003	5 mg	90 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/004	10 mg	30 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/005	10 mg	60 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/006	10 mg	90 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/007	5 mg	10 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/008	10 mg	10 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/009	2,5 mg	30 tabletek	Blister
	EU/1/09/538/010	2,5 mg	90 tabletek	Blister

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_All_Authorised_presentations/human/001038/WC500022816.pdf data dostępu 09.01.2014 r.

Tabela 7. Daty rejestracji produktu leczniczego Afinitor w poszczególnych wskazaniach w Europie i USA.

Wskazania zarejestrowane	EMA	FDA
Zaawansowany nowotwór nerkowokomórkowy	03.08.2009 r.	-.03.2009 r.
Nowotwór neuroendokrynne trzustki	24.08.2011 r.	05.05.2011 r.
Zaawansowany rak piersi	23.07.2012 r.	20.07.2012 r.
Nienowotworowy guz nerki spowodowany rzadką chorobą genetyczną	-	26.04.2012 r.
Angiomyolipoma nerek i stwardnienie guzowate	-	26.04.2012 r.
Stwardnienie guzowate z gwiazdkiem podwyżściółkowym o brzymiokomórkowym – dorośli i dzieci	-	29.08.2012 r.

Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/001038/WC500089456.pdf
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm312965.htm>
<http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm254392.htm>
<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm302048.htm>
<http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm317490.htm>
<http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm302081.htm> data dostępu 09.01.2014 r.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Według Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor jest wskazany do stosowania:

- w zaawansowanym raku piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy;
- nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;
- u pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Źródło: ChPL Afinitor

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony.

Źródło: <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C73-C75>

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Patrz pkt. 2.3.1.1. i 2.3.1.2.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Agencja nie oceniała wcześniej produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus) w przedmiotym wskazaniu.


Natomiast był on oceniony w następujących wskazaniach:

- leczenie raka nerki w ramach programu chemioterapii niestandardowej (w lipcu 2011 r.). Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji uznali za zasadne usunięcie niniejszej technologii medycznej z wykazu świadczeń gwarantowanych. Rekomendacja Prezesa była warunkowa i uwzględniała umieszczenie ocenianego świadczenia w programie zdrowotnym [RK 68/2011, AOTM 54/2011].
- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (październik 2012 r.). Zarówno Rada Konsultacyjna, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, czy też dokonanie zmiany sposobu finansowania niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej [RK 97/2012, AOTM 87/2012].
- leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50) (lipiec 2013 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTM negatywnie odnieśli się do refundacji niniejszej technologii medycznej z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie i niekorzystną efektywność kosztową [RK 130/2013, RK 131/2013, AOTM 84/2013].
- leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4) (sierpień 2013 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji rekomendowali objęcie refundacją niniejszej technologii medycznej w ramach programu lekowego [RK 167/2013, RK 168/2013, AOTM 106/2013].

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php>

2.3.2. Komparatory

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: nowotwór złośliwy nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. M. Krzakowski	„Chemioterapia (schematy z udziałem cisplatyny, etopozydu, fluorouracylu, doksorubicyny), leczenie izotopowe, metody ablacyjne, analogi somatostatyny”.	„Chemioterapia (schematy z udziałem cisplatyny, etopozydu, fluorouracylu, doksorubicyny)”.	„Chemioterapia (schematy z udziałem cisplatyny, etopozydu, fluorouracylu, doksorubicyny)”.	„Chemioterapia (schematy z udziałem cisplatyny, etopozydu, fluorouracylu, doksorubicyny)”.	„Everolimus lub sunitynib w przypadku dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki oraz chemioterapia (schematy z udziałem cisplatyny, etopozydu, fluorouracylu, doksorubicyny), leczenie izotopowe, metody ablacyjne i analogi somatostatyny.”
	<ul style="list-style-type: none"> „Leczenie operacyjne (w przypadkach, u których może być ono zastosowane), Terapia analogami somatostatyny, Terapia znakowanymi izotopowo, analogami somatostatyny, Terapia 131-I-MIBG, Teleradioterapia paliatywna, Chemioterapia (głównie nowotwory i wysokim stopniu złośliwości).” 	<p>„Jako leczenie systemowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Terapia analogami somatostatyny, Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, Terapia 131-I-MIBG, Chemioterapia (głównie nowotwory i wysokim stopniu złośliwości).” 	<ul style="list-style-type: none"> „Chemioterapia (głównie nowotwory i wysokim stopniu złośliwości) schemat oparty o etopozyd i cisplatynę, Terapia 131-I-MIBG, Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, <p>Wszystkie trzy wymienione schematy mają charakter cykliczny, liczba cykli około 4 do 6.</p> <p>Terapia długodziałającymi analogami somatostatyny zakłada leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby. W badaniu PROMID (Rinke 2009) mediana czasu do progresji wynosiła 14, co przy założeniu, że leczenie kontynuuje się do momentu progresji choroby podając leczenie co 28 dni, daje mediane kosztów leczenia na 1 chorego około 60 000 PLN. Jednak po uwzględnieniu wyników badania CLARINET (Caplin 2013), gdzie po dwóch latach terapia jedynie u 67% chorych miała progresję choroby koszty leczenia jednego chorego mogą znacznie przekroczyć powyższą kwotę.”</p>	<p>„Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny.</p> <p>Mediana czasu do progresji wynosi 30-40 miesięcy. Jednak brak nadań porównujących skuteczność leczenia izotopowego z innymi schematami leczenia. (Kwekkeboom et al. 2008, Kunikowska et al. 2013)”.</p>	<ul style="list-style-type: none"> „Terapia analogami somatostatyny, Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, Terapia 131-I-MIBG, Chemioterapia (głównie nowotwory i wysokim stopniu złośliwości) (Kos-Kudła 2008).”

Źródło: stanowiska eksperckie

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

Agencja oceniła dotychczas następującą technologię medyczną w ocenianym wskazaniu:

- podanie schematu DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniach określonych m.in. kodem C75.9 wg ICD-10 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej (październik 2013 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne usunięcie niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej [RP 224/2013, AOTM 148/2013].

Dodatkowo oceniła produkt leczniczy Sutent (sunitynib) w następujących wskazaniach:

- leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (lipiec 2013 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTM uważali za zasadne refundację niniejszej technologii medycznej w ramach programu lekowego [RP 123/2013, RP 124/2013, AOTM 80/2013];
- leczenie wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby (maj 2012 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes AOTM uważali za nie zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej niniejszego świadczenia opieki zdrowotnej [RP 28/2012, AOTM 20/2012];

oraz świadczenie opieki zdrowotnej, tj.: zastosowanie znakowanych radioizotopowo peptydów w leczeniu chorych na nieoperacyjne guzy neuroendokrynnego (maj 2013 r.). Zarówno Rada Przejrzystości, jak i Prezes Agencji uznali za niezasadne zakwalifikowanie niniejszego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego w zakresie ambulatoryjna opieka specjalistyczna [RP 72/2013, AOTM 52/2013].

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/index.php>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 7 ekspertów. 5 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania Afinitoru (ewerolimus) w ocenianym wskazaniu.

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. M. Krzakowski	<p>„Finansowanie ewerolimusu jest uzasadnione wyłącznie w leczeniu chorych na zaawansowane nowotwory neuroendokryne trzustki w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • histologicznego zróżnicowania w stopniu dobrym lub pośrednim (G1 lub G2); • stanu sprawności dobrego lub pośredniego (0-2); • możliwości prowadzenia oceny odpowiedzi na leczenie; • prawidłowych wartości wskaźników czynności wątroby, nerek i szpiku. <p>Finansowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów innych narządów wewnętrznego wydzielania nie jest uzasadnione.</p> <p>Uzasadnienie stanowią wyniki badania III fazy (Yao i WSP. N Engl J Med. 2011; 364: 514-523¹), w którym – w porównaniu z placebo – pod wpływem ewerolimusu wykazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • znamienne wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (różnica – 6,4 miesiąca; mediany czasu przeżycia wolnego od progresji choroby – 11,6 miesiąca; współczynnik ryzyka – 0,35, czyli zmniejszenie ryzyka o 65%); • znamienne zwiększenie odsetka 18-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji choroby lub zgonu (różnica – 25%; wskaźniki – 34% i 9%).” 	<p>„Nie dotyczy – finansowanie jest uzasadnione (wyłącznie – nowotwory neuroendokryne trzustki)”.</p>	<p>„Finansowanie jest uzasadnione” – patrz informacje w kolumnach obok.</p>
	<p>„Dotychczasowe dane kliniczne potwierdziły skuteczność leczenia preparatem ewerolimus u chorych z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (Yao 2011).</p> <p>Brak rozpoznanych danych dotyczących skuteczności wnioskowanej technologii w nowotworach neuroendokrynnych o pozatrzustkowej lokalizacji (Pawel 2012). Obecnie oczekuje się wyników badania RADIANT4, które powinny dostarczyć nowych danych odnośnie skuteczności leku w różnych lokalizacjach”.</p>	<p>„Brak jednoznacznych danych potwierdzających skuteczność wnioskowanej technologii w rozpoznaniu nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony”.</p>	<p>„Brak jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności leczenia ewerolimusem w wyżej wymienionym rozpoznaniu przy wysokich kosztach leczenia przemawia za nie uwzględnieniem wyżej wymienionej technologii medycznej w rozpoznaniu C75.9 (według międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10)”.</p>

Źródło: stanowiska eksperckie

¹ Niniejszego badania nie włączono do przedmiotowego raportu, ponieważ nie spełniło kryteriów włączenia.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 10. i 13. 01.2014 r. przeszukano medyczne bazy danych, strony towarzystw, organizacji i agencji HTA w celu odnalezienia wytycznych postępowania klinicznego:

- PubMed <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- Embase <http://ovidsp.ovid.com/autologin.cgi>
- Trip DataBase: www.tripdatabase.com
- National Guideline Clearinghouse: www.guideline.gov
- Guidelines and Audit Implementation Network (GAIN): <http://gain-ni.org/Publications/Guidelines/index.asp>
- GuidelineCentral: <http://guidelinecentral.com/>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/CG>
- National Health and Medical Research Council (NHMRC): <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/index.htm>
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE): <http://kce.fgov.be>
- New Zealand Guidelines Group: <http://www.nzgg.org.nz/search>
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): <http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>
- Agency for Healthcare Research & Quality (AHRQ): <http://www.ahrq.gov/clinic/epcix.htm>
- Royal Australian College of General Practitioner (RACGP): <http://www.racgp.org.au/guidelines>
- HealthInsite (Australian Government initiative):
http://www.healthinsite.gov.au/search/search_advanced_new.cfm?access=standard
- Institute for Rational Pharmacotherapy: <http://www.irf.dk/>
- Registered Nurses' Association of Ontario:
http://www.rnao.org/Page.asp?PageID=1212&SiteNodeID=155&BL_ExpandID=
- Swedish National Board of Health and Welfare: <http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines>
- Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI):
http://www.icsi.org/guidelines_and_more/index.aspx?catID=12
- Italian National Institute of Health: <http://www.snlg-iss.it/>
- Termedia: www.termedia.pl
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK): <http://onkologia.zalecenia.med.pl/>

Przejrzano także strony organizacji zajmujących się nowotworami i nowotworami neuroendokrynnymi:

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

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

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe, takie jak: „unknown cancer”, „unknown endocrine cancer”, a także „endocrine cancer”, a następnie „Afinitor”, „everolimus” lub ich polskie odpowiedniki.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania wytycznych klinicznych w medycznych bazach danych.

Bazy medyczne	Słowa kluczowe	Wyniki	Data wyszukiwania
PubMed	endocrine OR neuroendocrine AND cancer OR malignant neoplasm OR tumor OR tumour Filters: Practice Guideline	154	13.01.2013 r.
Embase	(cancer or malignant neoplasm or tumor or tumour).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] AND (unknown or unspecified).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] AND (endocrine or neuroendocrine).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword] AND (guidelines or recommendation or management).mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	383	13.01.2013 r.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z nowotworami złośliwymi nieokreślonego wydzielania wewnętrznego.

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Ewerolimus
Polska	PTOK 2013b	<p>W leczeniu nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z cechami neuroendokrynnymi, z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> do węzłów chłonnych zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w raku neuroendokrynnym głowy i szyi, do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub węzłów chłonnych pachowych lub śródpiersia zaleca się chirurgię i/lub radioterapię + chemioterapię (zmiany jednostronne) lub chemioterapię (zmiany obustronne), mnożących guzków w płucach zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w drobnokomórkowym raku płuca, pojedyncze guzki płucne zaleca się wycięcie, do wątroby zaleca się chirurgię (zmiany możliwe do wycięcia), chemioterapię/leczenie regionalne lub leczenie paliatywne (farmakologiczne łagodzenie objawów hipersekcji) (zmiany niemożliwe do wycięcia), do kości zaleca się chemioterapię z radioterapią, do mózgu zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym. <p>Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynnych powinna uwzględniać stopień zróżnicowania histologicznego. Raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i stosować schematy chemioterapii złożone z cisplatyny i etopozydu, które pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych). W przypadku raków neuroendokrynnych o wyższym stopniu zróżnicowania należy rozważyć podawanie analogów somatostatyny (konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych). Stosowanie chemioterapii w hormonalnie czynnych nowotworach układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji i w zasadzie jest zalecane w przypadku braku możliwości opanowania objawów nowotworu za pomocą innych metod (np. analogi somatostatyny u chorych z ekspresją receptorów).</p>	NIE
Europa	ESMO 2011	<p>Proponowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nisko zróżnicowanego NET o nieznanym umiejscowieniu: chemioterapia oparta na platynie i etopozydzie; wysoko zróżnicowanego NET o nieznanym umiejscowieniu: analogi somatostatyny, streptomycyna+5-FU, sunitynib, ewerolimus. 	TAK
Skandynawia	NG 2010	<p>Wskazaniem do operacji jest obecność przerzutów do wątroby. Pacjenci z niskim indeksem proliferacyjnym powinni być leczeni analogami somatostatyny i interferonem alfa a pacjenci z wyższym indeksem proliferacyjnym – chemioterapią (cisplatyna +etopozyd). Terapia radionuklidami receptora peptydowego może być wskazana jako II lub III linia leczenia pacjentów z pozytywną scyntyografią receptora somatostatynowego. Podobnie można zastosować leczenie interwencyjne z radioablacją lub embolizacją wątroby.</p>	NIE
Anglia i Walia	NICE 2010	<p>U pacjentów z potwierdzonym nowotworem nieznanego umiejscowienia (klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz w odpowiednim stanie zdrowia można zastosować chemioterapię. Można im także zaoferować uczestnictwo w badaniu klinicznym.</p> <p>U pacjentów z nisko zróżnicowanymi NET nieznanego umiejscowienia można zastosować chemioterapię opartą na paklitakselu, karboplatynie i etopozydzie. Schemat oparty na cisplatynie i etopozydzie jest co najmniej tak samo skuteczny i mniej toksyczny.</p>	NIE

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje	Ewerolimus
Francja	FNCLCC 2002*	Leczenie pacjentów z NET o nieznanym umiejscowieniu uwzględniać zróżnicowanie komórek. Nisko zróżnicowane formy są zazwyczaj chemio wrażliwe, w związku z czym ich leczenie powinno być oparte na skojarzeniu soli platyny z etopozydem (poziom dowodów C). Nie ma standardu leczenia form wysoko zróżnicowanych, a decyzja odnośnie ich leczenia powinna być podejmowana wielodyscyplinarnie, biorąc pod uwagę objawy i progresję raka.	NIE
USA	NCCN 2014**	<p>Nisko zróżnicowane NET powinny być leczone:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli są operacyjne – chirurgicznie z chemioterapią (schemat cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu) oraz z lub bez radioterapii lub należy rozważyć radiochemioterapię; 2) gdy choroba jest miejscowa i nieoperacyjna – radioterapią z ww. chemioterapią, jeżeli guz jest czynny hormonalnie można także rozważyć terapię oktreotydem lub lanreotydem; 3) w przypadku przerzutów – ww. chemioterapią, jeżeli guz jest czynny hormonalnie można rozważyć także terapię oktreotydem lub lanreotydem [Kategoria 2A]. <p>Wysoko zróżnicowane nowotwory powinny być leczone podobnie do typowych rakowiaków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli możliwa jest resekcja, należy ją przeprowadzić (w tym także objąć nią przerzuty); 2) w przypadku małego nowotworu bezobjawowego – obserwacja markerów i skan co 3-12 miesięcy lub podanie oktreotydu w celu kontroli guza; 3) w przypadku miejscowo objawowego nowotworu pierwotnego – należy rozważyć operację; 4) w przypadku klinicznie istotnego nowotworu – podanie oktreotydu w celu kontroli guza; 5) gdy wystąpi zespół rakowiaka – podanie oktreotydu lub lanreotydu w celu kontrolowania objawów oraz echokardiogram, gdy są objawy choroby serca lub planowany jest duży zabieg chirurgiczny [Kategoria 2A]. <p>W przypadku wystąpienia istotnie klinicznej progresji choroby można zastosować: oktreotyde, jeżeli nie jest aktualnie otrzymywany i rozważyć regionalną terapię wątroby (embolizacja tętnicza, chemoembolizacja, radioembolizacja) [kategoria 2B] lub cytoredukcyjną operację/terapię ablacyjną [Kategoria 2B] lub ewerolimus [Kategoria 3] lub chemioterapię cytoredukcyjną [Kategoria 3], jeżeli nie ma innych dostępnych opcji.</p>	TAK

*poziom C: dostępne badania są niskiej jakości lub ich wyniki nie są zgodne ze sobą; standard: procedura lub leczenie, które jest rozważone jako **Kategoria 2A: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 2B: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 3: rekomendacja na podstawie jakichkolwiek dowodów naukowych, uzyskano niejedolite stanowisko członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 14.01.2014 r. przeszukano strony następujących organizacji HTA w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej technologii medycznej:

- Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC):
<http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Haute Autorite de Sante (HAS): http://www.has-sante.fr/portail/jcms/j_5/accueil
- Ministry of Health and Long-Term Care:
http://www.health.gov.on.ca/english/providers/program/drugs/ced_rec_table.html
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADATH):
<http://www.cadth.ca/en/products/cdr#A>
- Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee (PTAC):
<http://www.pharmac.health.nz/about/committees/ptac/ptac-minutes>
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE): <http://guidance.nice.org.uk/Type>
- Scottish Medicines Consortium (SMC):
http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice_Directory/SMC_Advice_Directory

W wyszukiwaniu wykorzystano słowa kluczowe, takie jak: „Afinitor”, a następnie „unknown endocrine cancer”, „unknown neuroendocrine cancer”.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor w nowotworze złośliwym nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 12. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	Uwagi
Rekomendacje kliniczne	Europa	ESMO 2011	+			w wysoko zróżnicowanym NET o nieznanym umiejscowieniu
	USA	NCCN 2014	+			w wysoko zróżnicowanym NET o nieznanym umiejscowieniu w progresji choroby

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Szczegółowe dane przekazane przez NFZ (pismo znak NFZ/DGL/2014/073/0008/W/00619/TC z dnia 09.01.2014 r.) dotyczące liczby pacjentów oraz wydatków na leki stosowane we wskazaniu nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (kod ICD-10: C75.9) przedstawiono w tabeli 5 i tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Afinitor (ewerolimus) w omawianym wskazaniu aktualnie finansowany jest w Polsce w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Afinitor (ewerolimus) jest również finansowany w ramach programów lekowych: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (IC10 C25.4)” oraz „Leczenie raka nerki (ICD-10 C64)”

Tabela 13. Kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C75.9 [PLN].

Substancja czynna	2010	2011	2012	2013	SUMA
Chemioterapia standardowa					
Cisplatinum	1 002	789	-	-	1 791
Cyclophosphamidum	105	-	-	-	105
Dacarbazineum	473	-	-	-	473
Darbepoetin alfa	11 250	-	-	-	11 250
Dexrazoxani hydrochloridum	2 088	-	-	-	2 088
Doxorubicinum	138	247	-	-	386
Etoposidum	866	802	-	-	1 669
Filgrastimum	-	817	-	-	817
Fluorouracilum	20	-	-	-	20
Lanreotidum	78 837	28 641	24 831	500 997	633 306
Mesnum	45	-	-	-	45
Mitotanum	-	-	-	2 930	2 930
Octreotidum	268 783	64 894	13 916	632 494	980 087
Ondansetronum	782	151	-	-	933
Vincristinum	115	-	-	-	115
SUMA	364 504	96 342	38 747	1 136 420	1 636 013
Chemioterapia niestandardowa					
Amino acids	2 790	1 500	21 737	4 150	30 177
Doxorubicinum	-	11 594	11 594	-	23 189
Everolimus	-	-	440 359	51 386	491 745
Octreotate	364 380	171 060	878 993	437 509	1 851 942
Sunitin b	-	-	13 640	-	13 640
SUMA	367 170	184 154	1 366 323	493 045	2 410 692
ŁĄCZNE WYDATKI NA LECZENIE CHORYCH Z ICD 10 C75.9	731 674	280 497	1 405 071	1 629 465	4 046 706

Dane NFZ wskazują, że wydatki na leczenie chorych z rozpoznaniem C75.9 za pomocą chemioterapii w Polsce wyniosły ok. 4 mln PLN (1,6 mln w 2013 r.), z czego refundacja Afinitoru (ewerolimus) stanowiła ok. 492 tys. PLN (440 tys. w 2012 r. oraz ok. 51 tys. w 2013 r.).

Największe wydatki na leczenie pacjentów w omawianym wskazaniu przeznaczane były na stosowanie lanreotydu i oktreatydu w ramach katalogu chemioterapii oraz octreotate w ramach chemioterapii niestandardowej.

Tabela 14. Średnie ceny za jednostkę poszczególnych substancji czynnych stosowanych w chemioterapii niestandardowej [PLN].

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

Nie odnaleziono informacji, aby produkt leczniczy Afinitor w ocenianym wskazaniu był refundowany w Australii, Belgii, Nowej Zelandii, Słowacji.

Źródło: <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/01/2014-01-01-general-schedule.pdf>

http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp

<http://www.pharmac.govt.nz/2013/12/18/SU.pdf>

http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410&lie_nazov=Afinitor&lie_kod=&atc_kod=&lie_rc=&atc_nazov=everolimus&isk_kod=0&drz_kod=NCM&vyd_kod=0&org_kod=0®_typ_kod=0&in_kat=INNER&ped_ind=ALL&ped_kontraind=ALL

Produkt leczniczy Afinitor nie znajduje się na brytyjskiej liście leków refundowanych.

Źródło: http://www.ppa.org.uk/edt/January_2014/mindex.htm

Natomiast jest on finansowany w Czechach, Francji, ale nie odnaleziono informacji w jakim wskazaniu.

Źródło: <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-1-2014>

http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań dotyczących stosowania ewerolimusu we wskazaniu: nowotwór złośliwy gruczołu wydzielania wewnętrznego, nieokreślony, w dniu 14.01.2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w bazach informacji medycznej: Pubmed, Embase (via Ovid) oraz Cochrane Library (zał. 1). Selkcję badań przeprowadzono zgodnie ze schematem PRISMA (zał. 2)

Do analizy klinicznej włączano badania z najwyższego dostępnego poziomu: w pierwszej kolejności metaanalizy oraz przeglądy systematyczne, a w przypadku ich braku – badania pierwotne.

Tabela 15. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu.

Elementy PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja (P)	Pacjenci z nowotworem złośliwym nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego (75.9 zgodnie z ICD-10)	Populacja inna niż wskazana w kryterium włączenia
Interwencja (I)	Ewerolimus (w monoterapii lub w skojarzeniu)	Inna niż ewerolimus
Komparator (C)	Nie określano	Nie określano
Punkty końcowe (O)	Nie określano	Nie określano
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy systematyczne, badania kliniczne prospektywne, pełne teksty badań i abstrakty. 	<ul style="list-style-type: none"> przeglądy niesystematyczne, badania retrospektywne, badania kohortowe.
Inne	<ul style="list-style-type: none"> co najmniej 5 pacjentów w badaniu z ocenianym rozpoznaniem, publikacje w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> poniżej 5 pacjentów z ocenianym rozpoznaniem w badaniu (za mała próba do wyciągnięcia wniosków), publikacje w innych językach niż angielski lub polski.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie odnaleziono żadnego przeglądu systematycznego, który spełniałby kryteria włączenia dla niniejszej analizy klinicznej.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotny

Ostatecznie do analizy klinicznej włączono:

- 1 prospektywne badanie kliniczne II fazy (publikacja w pełnym tekście), w którym pacjentom z zaawansowanymi NET niskiego i pośredniego stopnia podawano ewerolimus w skojarzeniu z oktreotydem Lar (Yao 2008),
- 1 prospektywne badanie (abstrakt), w którym pacjentom z zaawansowanymi NET podawano ewerolimus w skojarzeniu z oktreotydem Lar (Bajetta 2013).

Tabela 16. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej.

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Yao 2008 (pełen tekst)	67 pacjentów złożyło zgody (z badania wyłączono 3 pacjentów z powodu oceny laboratoryjnej, 3 z powodu toksyczności, 1 w związku z potrzebą operacji). 60 pacjentów (29 kobiet i 31 mężczyzn), Średnia wieku: 55 (SD+11) Wcześniej zastosowane leczenie: oktreotyd (63%), chemioterapia (42%), interferon (15%), bewacyzumab (10%), embolizacja tętnicy wątrobowej (8%). Pierwotne umiejscowienie: trzustka (48%), płuca (7%), żołądek (2%), grasica (2%), jelita cienkiego (27%), odbytnicy (5%), nerki (2%) nieznanego umiejscowienia (8%, n=5).	<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku ≥ 18 lat z mierzalnym histologicznie potwierdzonym przerzutowym lub nieoperacyjnym miejscowym NET niskiego-pośredniego stopnia. Dozwolono stosowanie wcześniejszego leczenia: chirurgicznego (≥ 4 tygodnie), cytotoksycznej chemioterapii (≤ 2 wcześniejsze schematy), napromieniowania, interferonu, leczenia ukierunkowanego na czynnik sygnalizacji wzrostu lub onkogennych produktów (> 30 dni). Status Zubrod ≤ 2, z prawidłowym funkcjonowaniem szp ku, wątroby, nerek. Dozwolono także na wcześniejsze stosowanie oktreotydu. U pacjentek w wieku reprodukcyjnym wymagano zastosowania skutecznych środków antykoncepcyjnych. Pacjenci z wcześniejszy nowotworem złośliwym, jeżeli byli wolni od choroby dłużej niż 5 lat. Pisemna zgodna na udział w badaniu. 	<ul style="list-style-type: none"> Ciąża lub laktacja, Niekontrolowana cukrzyca, ciężkie infekcje, niekontrolowane niezdolności choroby i choroby, których kontrola mogłaby być zagrożona przez powikłania wynikające z terapii. 	Oktreotyd Lar (30 mg co 28 dni) domięśniowo + everolimus 5 mg/d lub 10 mg/d. Cykl leczenia trwał 28 dni. Pacjenci mogli pozostać w badaniu do progresji lub zakończenia po 12 cyklach. Leczenie mogło zostać wydłużone przez lekarza prowadzącego, jeżeli leczenie przynosiło korzyści. Leczenie przerywano, gdy wystąpiła ciężka (3-4 stopnia) toksyczność hematologiczna lub niehematologiczna i wznowiano je gdy zdarzenia niepożądane zmniejszyły się do stopnia 0-1. (Pacjentów usuwano z badania, gdy toksyczność nie poprawiła się w ciągu 2 tygodni).	Brak.	Badanie prospektywne II fazy, otwarte, jednoramienne. Źródło finansowania: grant z Novartis Oncology.	<ul style="list-style-type: none"> OS, PFS, Odpowiedź kliniczna, Badania laboratoryjne, Zdarzenia niepożądane
Bajetta 2013 (abstrakt)	50 pacjentów (58% mężczyzn) średnia wieku: 60,6 lat (Zakres: 25-76). Umiejscowienie nowotworu: trzustka (28%), nieznanego umiejscowienia (28%, n=14) , płuc (22%), jelita krętego (18%), dwunastnicy i jelita czczego (4%), 26% miało zespół rakowiaka.	Wcześniej nieleczone wysoko zróżnicowane zaawansowane NET (GEP-NET i płuca).	Nie podano.	Ewerolimus (10 mg/d) +oktreotyd Lar (30 mg co 28 dni)	Brak.	Wieloośrodkowe badanie jednoramienne, II fazy. Źródło finansowania: Novartis Pharma	<ul style="list-style-type: none"> Odpowiedź obiektywna (pierwszorzędu wy punkt końcowy).

Wyniki z badania Yao 2008 podano łącznie dla pacjentów przyjmujących ewerolimus w dawce 5 mg i 10 mg.

Tabela 17. Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy – Yao 2008.

Punkty końcowe		Interwencja: EWE+OCT Lar
OS (mediana) [95% CI]		no
PFS (mediana, tyg.) [95% CI]		60 [54-66]
Odsetek OS [%]	1 roczny	83
	2 letni	81
	3 letni	78
Całkowita odpowiedź (%) - ITT		20%
Częściowa odpowiedź (%) - PP		22% (n=13)
Stabilna choroba (%) - PP		70% (n=42)
Progresja choroby (%) - PP		8% (n=5)

no - nie osiągnięto.

W dodatkowo przeprowadzonej analizie wykazano, że w grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia z progresją choroby na wejściu do badania w wyniku zastosowanego leczenia pacjenci osiągnęli stabilną chorobę, a PFS wyniósł 66 tygodni.

W abstrakcie Bajetta 2013 obiektywna odpowiedź w populacji ITT (n=50) wyniosła 20% (95% CI: 8,9; 31,1), w tym 14,3% (2/14) dla pNET i 22,2% (8/36) dla nie pNET. U 36 chorych wystąpiła stabilna choroba (72%). Wszystkie odpowiedzi całkowite i częściowe, podobnie jak stabilizacja choroby trwały ≥ 6 miesięcy. Kliniczna korzyść (odpowiedź całkowita, częściowa i choroba stabilna) wyniosła 92%. Mediana okresu obserwacji wyniosła 277 dnia, a mediana czasu do progresji (TTP) 16,3 miesiąca (95% CI: 10,7; 20,1), w tym 17,2 miesiąca dla pacjentów z pNET. Nie oceniono całkowitego przeżycia.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Tabela 18. Wyniki badania klinicznego włączonego do analizy – Yao 2008.

Stopień ciężkości	Zdarzenia niepożądane	Interwencja: EWE+OCT Lar
		[% (n)]
Wszystkich stopni	Hiperglikemia	61 (bd)
	Owrzodzenia aftowe	61 (bd)
	Leukopenia	48 (bd)
	Hipertriglicydemia	44 (bd)
	Hipofosfatemia	21 (bd)
1-2 stopnia	Wysypka	59 (bd)
	Trombocytopenia	30 (bd)
3-4 stopnia	Zmęczenie	11 (7)
	Biegunka	11 (7)
	Hipofosfatemia	11 (7)
	Hiperglikemia	9 (6)
	Owrzodzenia aftowe	8 (5)
	Trombocytopenia	5 (3)
	Anemia	5 (2)
	Leukopenia	5 (3)
	Podwyższona AST	5 (3)
	Podwyższona ALT	5 (3)
	Wysypka	5 (3)
	Ból	3 (2)
	Hipertriglicerynemia	3 (2)

Stopień ciężkości	Zdarzenia niepożądane	Interwencja: EWE+OCT Lar
		[% (n)]
	Hipoglukemia	3 (2)
	Hipokaliemia	3 (2)
	Leukocytoza	2 (1)
	Hiperbilirubinemia	2 (1)
	nudności	2 (1)
	Zmiany paznokciowe	2 (1)
	Ból brzuszny	2 (2)
	Świąd	2 (1)
	Zaburzenia smaku	2 (1)
	Zapalenie płuc	2 (1)

Najczęstszym hematologicznym zdarzeniem niepożądanym związanym z ewerolimusem była łagodna trombocytopenia (30%) i leukopenia (48%). Ciężka trombocytopenia wystąpiła u 5% pacjentów, podobnie jak ciężka leukopenia (5%). W badaniu poinformowano, że hematologiczne zdarzenia niepożądane występowały częściej u pacjentów, którzy w momencie włączenia do badania mieli cytopenię. Innymi częstymi nieprawidłowościami laboratoryjnymi były: hiperglikemia 1-2 stopnia (61%), hipertriglicerydemia (44%) i hipofosfatemia (21%), natomiast rzadziej występowały ciężkie zdarzenia niepożądane tj.: hiperglicerydemia (9%), hipertriglicerydemia (3%) i hipofosfatemia (11%). Najczęstszymi niehematologicznymi zdarzeniami niepożądanymi były owrzodzenia aftowe (61%), w tym zapalenie jamy ustnej oraz wysypka 1-2 stopnia (59%), natomiast ciężkie owrzodzenia aftowe (3 stopnia) wystąpiły u 8% pacjentów, a wysypka (3 stopnia) u 5% chorych. Rzadszymi, ale potencjalnie bardziej ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem ewerolimusem były zapalenia płuc (nie raportowano po dawce 5 mg, ale obserwowano po dawce 10 mg: 3 pacjentów 2 stopnia i 1 pacjent 3 stopnia).

W abstrakcie Bajetta 2013 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi z leczeniem były 1-2 stopnia. Jedynie u 1 pacjenta wystąpiło zapalenie błony śluzowej 4 stopnia, podczas gdy zdarzenia niepożądane 3 stopnia, tj. wysypka u 1 chorego, zapalenie błony śluzowej w 4 przypadkach (8%) i biegunka u 11 osób (22%).

Poniżej podano informacje z Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor, które oparto na wynikach 4 RCT, w których pacjentom podawano oceniany lek.

Tabela 19. Częstość występowania działań niepożądanych po podawaniu Afinitoru.

Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbęd często (≥1/1000 do <1/100)	Rzadko (≥1/10 000 do <1/1000)
<ul style="list-style-type: none"> Zakażenia¹, Niedokrwistość, Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia, Zaburzenia smaku, ból głowy, Zapalenie płuc³, krwawienie z nosa, Zapalenie jamy ustnej⁴, biegunka, mdłości, wymioty Wysypka, świąd Zmęczenie, obrzęk obwodowy, osłabienie, Zmniejszenie masy ciała. 	<ul style="list-style-type: none"> Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia, Hipertriglicerydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia Bezsennność, Obrzęk powiek, Nadciśnienie, krwotok², Kaszel, duszność, Suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połykania, Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół rękostopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne, Ból stawów, 	<ul style="list-style-type: none"> Pancytopenia, Nadwrażliwość, Brak smaku, Zapalenie spojówek, Zastoinowa niewydolność serca, Uderzenie gorąca, zakrzepica żył głębokich, Krwioplucie, zatorowość płucna, Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek, Nieregularne miesiączkowanie, Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego. 	<ul style="list-style-type: none"> Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek, Zespół ostrej niewydolności oddechowej, Obrzęk naczynioruchowy, Brak miesiączki, Utrudnione gojenie się ran.

	<ul style="list-style-type: none"> • Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek, • Gorączka. 		
--	---	--	--

¹ w tym wszystkie działania niepożądane uwzględnione w klasyfikacji „zakażenia i zarażenia pasożytnicze”, w tym (często) zapalenie płuc i (niezbyt często) półpasiec, posocznica i pojedyncze przypadki zakażeń oportunistycznych (np. aspergiloza, kandydoza i zapalenie wątroby typu B).

² w tym inne krwawienia niewymienione osobno.

³ w tym (często) zapalenie płuc, śródmiąższowe zapalenie płuc, nacieki w płucach i (rzadko) krwotok do pęcherzyków płucnych, reakcje toksyczne ze strony płuc, zapalenie pęcherzyków płucnych.

⁴ w tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka.

Częstymi działaniami niepożądanymi stopnia 3-4 po stosowaniu produktu leczniczego Afinitor były: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

Źródło: ChPL Afinitor

Według amerykańskiej *Highlights of Prescribing Information* w 2012 r. do najczęstszych działań niepożądanych (częstość $\geq 30\%$) występujących po leczeniu Afinitorem należą:

- Zapalenie jamy ustnej, zakażenia, wysypka, zmęczenie, biegunka, obrzęk, ból brzucha, nudności, gorączka, osłabienie, kaszel, bóle głowy i zmniejszenie apetytu w populacji z zaawansowanym rakiem piersi, z zaawansowanym pNET i zaawansowanym rakiem nerki;
- Zapalenie jamy ustnej u pacjentów z angiomyolipomą nerek i stwardnieniem guzowatym;
- Zapalenie jamy ustnej i zakażenia dróg oddechowych u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym z gwiazdziakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym.

Źródło: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/203985s000lbl.pdf

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Po przeszukaniu stron URPL, EMA i FDA, odnaleziono informację o zmianach w amerykańskiej ulotce rejestracyjnej dla leku Afinitor:

- w maju 2011 r. do ostrzeżeń dodano występowanie przypadków niewydolności nerek (w tym ostrej niewydolności nerek), niektóre z nich były śmiertelne.
- w kwietniu-czerwcu 2010 r. do ostrzeżeń dodano potencjalne ciężkie ryzyko wystąpienia reaktywacji zapalenia wątroby typu B.
- w 2011 r. zgłoszono potencjalne ciężkie ryzyko występowania ostrego i przewlekłego zapalenia trzustki oraz zaburzeń pęcherzyka żółciowego, FDA kontynuowało ocenę, aby określić ewentualną potrzebę jakichkolwiek działań regulacyjnych.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm258494.htm>

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/ucm223734.htm>

<http://www.fda.gov/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/surveillance/adversedrugs/ucm270938.htm>

data dostępu 14.01.2014

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według ekspertów klinicznych finansowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów innych narządów wewnętrznego wydzielania nie jest uzasadnione. Dodatkowo jednej z ekspertów zwrócił uwagę na brak jednoznacznych dowodów świadczących o jego skuteczności w ocenianym rozpoznaniu oraz wysokie koszty leczenia.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej, tj. Afinitor (ewerolimus) w rozpoznaniu wg ICD-10: C75.9: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony, z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Problem zdrowotny

Pod względem patologii w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu wyróżnia się m.in.: nowotwór z neuroendokrynnym zróżnicowaniem. Neuroendokrynnie nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu to rzadkie nowotwory (13% NET), mające zmienne zachowanie kliniczne wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu: w NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu 5-letnie przeżycie dotyczy 35-45% przypadków (mediana przeżycia: 40 miesięcy), natomiast o wysokim zróżnicowaniu 2-letnie przeżycie dotyczy 33-50% przypadków (mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca).

Alternatywne technologie medyczne

Technologiami alternatywnymi według ekspertów klinicznych są: terapia analogami somatostatyny, terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny, terapia 131-I-MIBG oraz chemioterapia (cisplatyna, etopozyd, fluorouracyl, doksorubicyna), natomiast według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie: analogów somatostatyny lub chemioterapii (cisplatyna+etopozyd) w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu.

Analiza kliniczna

Do analizy klinicznej włączono 2 prospektywne badania jednoramienne II fazy (Yao 2008 – pełen tekst, Bajetta 2013 – abstrakt) w których oceniono podawanie terapii skojarzonej: ewerolimus + oktreotyd Lar u pacjentów z zaawansowanymi nowotworami neuroendokrynnymi, w tym nieokreślonego umiejscowienia. Pacjenci z NET nieznanego umiejscowienia stanowili 8-28% populacji włączonej do badań (5/60 chorych w badaniu Yao 2008 i 14/50 w badaniu Bajetta 2013).

Skuteczność kliniczna

W badaniu Yao 2008 przeprowadzono dodatkową analizę pod względem umiejscowienia nowotworu, która wykazała, że w grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia z progresją choroby na wejściu do badania w wyniku zastosowanego leczenia ewerolimusem z oktreotydem Lar **osiągnięto stabilizację choroby, a przeżycie wolne od progresji choroby wyniosło 66 tygodni.**

Natomiast wyniki dla ogółu populacji włączonej do badania Yao 2008 przedstawiały się następująco: mediana przeżycia wolnego od progresji choroby wyniosła 60 tygodni. Nie osiągnięto mediany przeżycia całkowitego, jednak odsetki przeżycia wyniosły: 83% – 1 roczne, 81% – 2-letnie, 78% – 3-letnie. Progresja choroby wystąpiła u 8% pacjentów.

W obu badaniach odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł 20%, w tym stabilizacja choroby miała miejsce u 70-72% (odpowiednio w badaniu Yao 2008 i Bajetta 2013).

W badaniu Bajetta 2013 kliniczna korzyść (odpowiedź całkowita, częściowa i choroba stabilna) dotyczyła 92% i trwała ≥ 6 miesięcy. Mediana czasu do progresji wyniosła 16,3 miesiąca (95% CI: 10,7; 20,1), natomiast nie oceniono całkowitego przeżycia.

Bezpieczeństwo stosowania

W badaniu You 2008 najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi występującymi po podaniu ewerolimus z oktreotydem Lar były: hiperglikemia (61%), owrzodzenia aftowe (61%), leukopenia (48%), hipertriglicydemia (44%), hipofosfatemia (21%) wszystkich stopni toksyczności, wysypka (59%) i trombocytopenia (30%) 1-2 stopnia toksyczności. Ciężkimi zdarzeniami niepożądanymi były: zmęczenie, biegunka, hipofosfatemia (>10%) oraz hiperglikemia, owrzodzenia aftowe, trombocytopenia, anemia, leukopenia, podwyższone aminotransferazy, wysypka (≥5%).

W badaniu Bajetta 2013 najczęściej występowały łagodne zdarzenia niepożądane, natomiast do najczęstszych ciężkich zdarzeń niepożądanych należały: biegunka (22%) i zapalenie błony śluzowej (8%).

Według ChPL Afinitor najczęstszymi działaniami niepożądanymi po stosowaniu ewerolimus (w malejącej kolejności) są: zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty. Natomiast częstymi ciężkimi działaniami niepożądanymi są: zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie.

W amerykańskiej ulotce dotyczącej produktu leczniczego Afinitor wskazano, że oprócz ww. najczęstszych działań niepożądanych należą także: ból brzucha, gorączka, kaszel.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Dwie (amerykańska i europejska) z sześciu odnalezionych wytycznych postępowania klinicznego zalecają stosowanie ewerolimus, jako jednej z opcji terapeutycznej, w wysoko zróżnicowanym NET o nieznanym umiejscowieniu. W pozostałych wytycznych klinicznych nie odniesiono się do ocenianej technologii medycznej.

Nie odnaleziono rekomendacji odnośnie finansowania lub niefinansowania ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor w nowotworze złośliwym nieokreślonego gruczołu wydzielania wewnętrznego.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

W Polsce ewerolimus jest aktualnie finansowany w ramach programów lekowych (wysoko zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki i rak nerki) oraz chemioterapii niestandardowej.

W chemioterapii niestandardowej w ocenianym rozpoznaniu C75.9 ewerolimus zrefundowano u 5 osób na kwotę 440,4 tys. PLN w 2012 r. i 1 osoby na kwotę 51,4 tys. PLN w 2013 r.

Nie odnaleziono informacji, aby produkt leczniczy Afinitor w ocenianym wskazaniu był refundowany w Australii, Belgii, Nowej Zelandii, Słowacji. Jest on finansowany w Czechach i Francji, ale nie odnaleziono informacji w jakim wskazaniu. Ponadto nie znajduje się on na brytyjskiej liście leków refundowanych.

8. Piśmiennictwo

AOTM	Strona internetowa Agencji Oceny Technologii Medycznych http://www.aotm.gov.pl/index.php
Bajetta 2013	Bajetta E. Catena Everolimus in Combination With Octreotide LAR As the First-Line Treatment for Advanced Neuroendocrine Tumors: Efficacy Data in PNET and Non-PNET Patients: I.T.M.O. (Italian Trials in Medical Oncology) Group. European Journal of Cancer 2013, Conference, September
ChPL Afinitor	Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor 2,5 mg tabletki, 5 mg tabletki, 10 mg tabletki.
ChPL Cisplatinum Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin Actavis, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ChPL Etoposid Actavis	Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid Actavis, 20 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
ChPL Sandostatin	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin, 50 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.), 100 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.)
ChPL Sandostatin Lar	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin Lar 10 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel 60 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 90 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 120 mg roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
COI	Raporty na podstawie danych Centrum Onkologii. Strona finansowana ze środków Ministra Zdrowia w ramach Narodowego Programu Zwalczania Chorób Nowotworowych z zadania Poprawa działania systemu zbierania i rejestrowania danych o nowotworach.
EMA	Strona internetowa European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu/ema/
ESMO 2011	Fizazi F. et al., Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 22 (Supplement 6): vi64–vi68, 2011
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration http://www.fda.gov/
FNCLCC 2002	Bugat R. et al., Summary of the Standards, Options and Recommendations for the management of patients with carcinoma of unknown primary site (2002). British Journal of Cancer (2003) 89(Suppl 1), S59 – S66
NCCN 2014	Neuroendocrine Tumors. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 2.2014
NG 2010	Janson ET. Et al., Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Received 12 April 2010 ; accepted 7 May 2010
NICE 2010	Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin. July 2010. Full Guideline. Developed for NICE by the National Collaborating Centre for Cancer
Pavlidis 2012	Pavlidis N., et al., Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary. Critical Reviews in Oncology/Hematology 84 (2012) 85–92
Pavlidis 2012	Pavlidis N., et al., Long-term survivors among patients with cancer of unknown primary. Critical Reviews in Oncology/Hematology 84 (2012) 85–92
PTOK 2013a	Herman K. Jarzab M. (red.). Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
PTOK 2013b	PTOK 2013 Litwiniuk M., Krzakowski M. (red.). Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r.
Stoyianni 2011	Stoyianni A., et al., Neuroendocrine carcinoma of unknown primary: A systematic review of the literature and a comparative study with other neuroendocrine tumors. Cancer Treatment Reviews 37 (2011) 358–365
Szczekli 2013	Szczekli 2013 Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych 2013. Jarzab B., Płaczkiwicz-Jankowska E., Handkiewicz-Junak D., Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego, Medycyna Praktyczna, Kraków 2013, str. 1325-1338
URPL	Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych http://www.urpl.gov.pl/
WHO	Strona internetowa World Health Organisation – ATC/DDD Index 2014 http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
Yao 2008	Yao JC., et al., Efficacy of RAD001 (Everolimus) and Octreotide LAR in Advanced Low- to Intermediate-Grade Neuroendocrine Tumors: Results of a Phase II Study. 2008, Clin Oncol 26:4311-4318

9. Załączniki

Załącznik 1

PUBMED

Search	Query	Items found
#12	Search #3 and #11	13
#11	Search #9 or #10	5024
#10	Search "Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh]	2719
#9	Search #6 and #7 and #8	2443
#8	Search unknown OR unspecified OR uncertain OR unidentified OR undiagnosed OR undefined OR unrecognized OR undetermined OR unclear	925673
#7	Search (endocrine[Title/Abstract]) OR neuroendocrine[Title/Abstract]	117294
#6	Search (((neoplasm*[Title/Abstract]) OR cancer*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR tumour*[Title/Abstract]	2039975
#3	Search #1 or #2	2934
#2	Search "everolimus" [Supplementary Concept]	1795
#1	Search (((((everolimus[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR SDZ RAD[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR RAD 001[Title/Abstract]	2635

Data wyszukiwania 14.01.2014 r.

EMBASE

# ▲	Searches	Results
1	(everolimus or afinitor or SDZ-RAD or SDZ RAD or RAD001 or "RAD 001").ti,ab,kw.	5944
2	exp everolimus/	12085
3	1 or 2	12416
4	(neoplasm\$ or cancer\$ or carcinoma\$ or tumor\$ or tumour\$).ti,ab,kw.	2192270
5	(endocrine or neuroendocrine).ti,ab,kw.	137927
6	(unknown or unspecified or uncertain or unidentified or undiagnosed or undefined or unrecognized or undetermined or unclear).af.	714610
7	4 and 5 and 6	4047
8	exp "cancer of unknown primary site"/	1714
9	7 or 8	5560
10	3 and 9	149

Data wyszukiwania 14.01.2014 r.

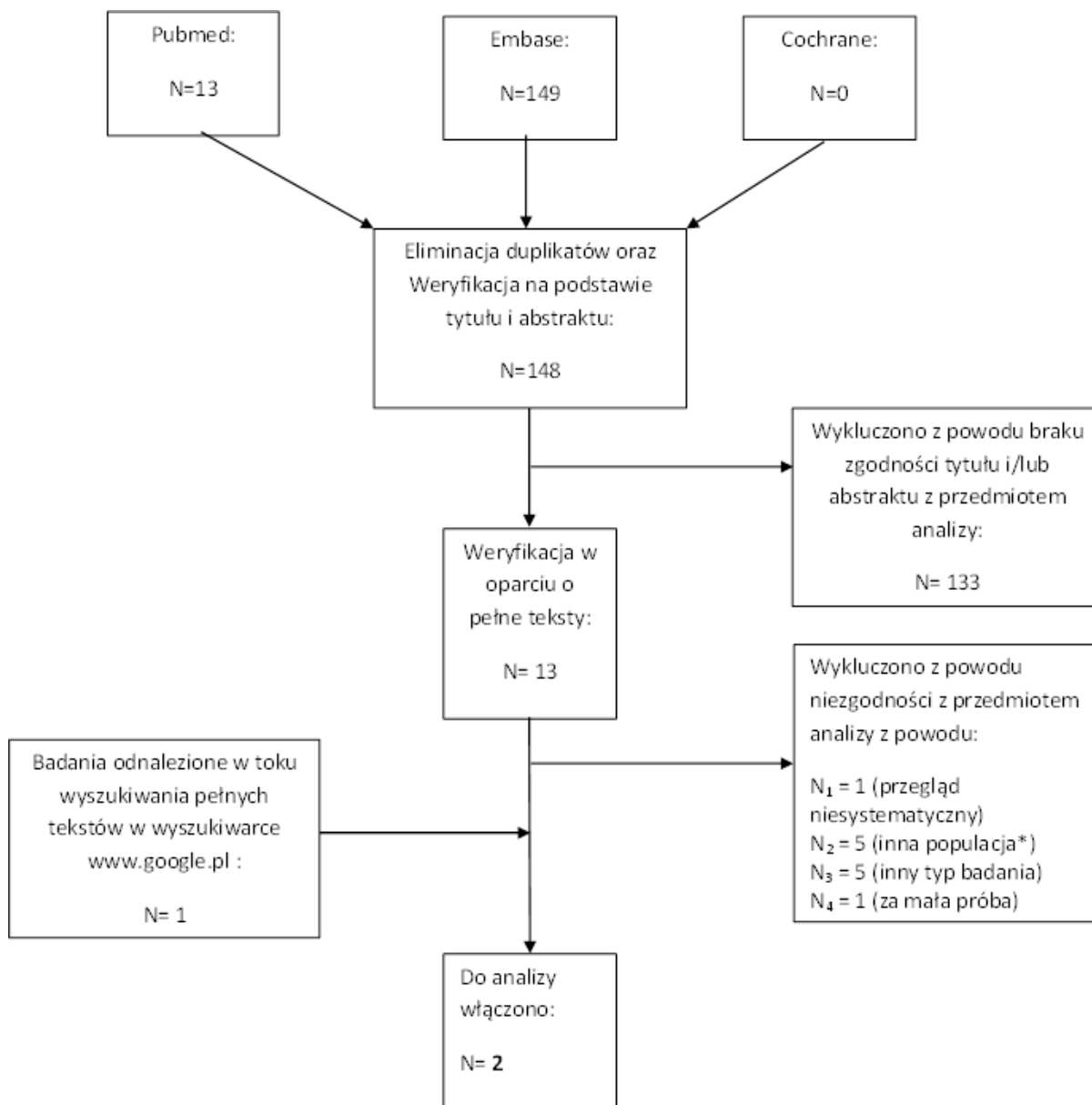
COCHRANE LIBRARY

ID	Search	Results
#1	everolimus or afinitor or SDZ-RAD or SDZ RAD or RAD001 or RAD 001:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	468
#2	neoplasm* or cancer* or carcinoma* or tumor* or tumour*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	75001
#3	endocrine or neuroendocrine:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4082
#4	unknown or unspecified or uncertain or unidentified or undiagnosed or undefined or unrecognized or undetermined or unclear (Word variations have been searched)	34369
#5	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	39
#6	#2 and #3 and #4	89
#7	#5 or #6	126
#8	#1 and #7	0

Data wyszukiwania 14.01.2014 r.

Załącznik 2

Schemat selekcji badań



Załącznik 3

Badania niespełniające kryteriów włączenia do przeglądu (przeglądane w pełnym tekście, jeżeli było to możliwe)

Referencja	Powód wykluczenia
Capdevila, J. S., I Evaluation of Safety and Efficacy of Somatuline Autogel in Combination With Molecular Targeted Therapies (MTT) in Patients With Neuroendocrine Tumors (NETs): Data From One Spanish Cohort. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2012, Conference	Inny typ badania (kohortowe)
Castello D., et al., Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients With Colorectal Neuroendocrine Tumors: A Subgroup Analysis of the Phase III RADIANT-2 Study. <i>The Oncologist</i> 2013;18:46–53	Inna populacja
Catena, L. C. MTOR Expression in Gastrointestinal (GI) Tract Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma (PDEC). <i>European Journal of Cancer, Supplement</i> 2009, Conference, 145-146	Inny typ badania (retrospektywne)
Chang, J. F. Endocrine Therapy Resistance: Current Status, Possible Mechanisms and Overcoming Strategies. <i>Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry</i> 2013, 13, 464-475	Przeгляд niesystematyczny
Fazio, N. G. Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Repeatable in Patients With Advanced Lung Neuroendocrine Tumors: Analysis of the Phase 3, Randomized, Placebo-Controlled RADIANT-2 Study. <i>Chest</i> 2013, 143, 955-962	Inna populacja
Goetz, M. P. F. Use of Gene Expression Profiling to Identify Responsive Patients Treated With Carboplatin (Carb), Paclitaxel (Pac), and Everolimus As First-Line Treatment for Cancer of Unknown Primary (CUP): NCCTG N0871 (Alliance). <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2013, Conference	Inna populacja (nie wskazano, że chodzi o nowotwór endokryny)
Jimenez, F. P., V Description and Treatment of Gep Nets in a Spanish Hospital During 10 Years. <i>Neuroendocrinology</i> 2011, Conference, November	Inny typ badania (retrospektywne)
Khoja, L. M. Sunitin b (S) and Everolimus (E) in Pancreatic Neuroendocrine Tumours (PNETs): A Retrospective UKINETS Study. <i>European Journal of Cancer</i> 2013, Conference, September	Inny typ badania (retrospektywne)
Kim SJ., et al., Biological characteristics and treatment outcomes of metastatic or recurrent neuroendocrine tumors: tumor grade and metastatic site are important for treatment strategy. <i>BMC Cancer</i> 2010, 10:448	Inny typ badania (retrospektywne)
Pavel ME., et al., Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. <i>Lancet</i> 2011; 378: 2005–12	Inna populacja (brak informacji o nieokreślonym [ang. unknown] umiejscowieniu nowotworu)
Pavel, M. O. Everolimus Plus Octreotide Long-Acting Release (LAR) for the Treatment of Advanced Neuroendocrine Tumors (NET) Associated With Carcinoid Syndrome (RADIANT-2): Updated Overall Survival Results. <i>European Journal of Cancer</i> 2013, Conference, September	Inna populacja (brak informacji o nieokreślonym [ang. unknown] umiejscowieniu nowotworu)
Yao J. et al., Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. <i>N Engl J Med</i> 2011;364:514-23	Inna populacja (brak informacji o nieokreślonym [ang. unknown] umiejscowieniu nowotworu)
Yao, J. C. P. Randomized Run-in Study of Bevacizumab and Everolimus in Low-to Intermediate- Grade Neuroendocrine Tumors (LGNETs) Using Perfusion CT (PCT) As Functional Biomarker. <i>Pancreas</i> 2011, Conference, 335-336	Za mała liczba pacjentów (1 chory z ocenianym rozpoznaniem)

Załącznik 4

Substancje czynne stosowane w ramach katalogu chemioterapii w rozpoznaniu ICD-10: C75.9²

lp	Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania
1.	Carboplatinum	Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46
2.		Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	44	43,37
3.		Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	107,16	107,16
4.		Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	202,99	173,47
5.		Carbomedac, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	283,5	283,5
6.		Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	23,81	14,46
7.		Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	48,76	43,37
8.		Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	147,42	130,1
9.		Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,92	197,32	173,47
10.		Carboplatin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	283,5	283,5
11.		Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726		15,66	16,44	14,46
12.		Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	49,34	43,37
13.		Carboplatin Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	130,1	130,1
14.		Carboplatin Actavis, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	156,9	130,1
15.		Carboplatin Actavis, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388		17,46	18,33	14,46
16.		Carboplatin Actavis, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	45,36	43,37
17.		Carboplatin Actavis, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	209,2	173,47
18.		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	26,08	14,46
19.		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	44,01	43,37
20.		Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	107,4	107,4
21.	Ciclosporinum	Sandimmun , konc. do sporz. roztw. do inf., 50 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990119813	1007.0, Ciclosporinum	118,8	124,74	124,74
22.	Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15
23.		Endoxan, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj..	14,58	15,31	15,31
24.		Endoxan, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019		54,96	57,71	57,71
25.	Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76
26.		DACARBAZIN TEVA, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020		310,07	325,57	325,52

² Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

27.		Detimedac 100 mg, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500		155,03	162,78	162,76
28.		Detimedac 1000 mg, proszek do sporz. rozt. do inf., 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807		155,03	162,78	162,76
29.		Detimedac 200 mg, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609		310,07	325,57	325,52
30.		Detimedac 500 mg, proszek do sporz. rozt. do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708		77,5	81,38	81,38
31.	Doxorubicinum	Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07
32.		Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027		36,72	38,56	38,56
33.		Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612		10,93	11,48	9,07
34.		Adriblastina R.D., proszek do sporz. rozt. do wstrzyk., 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711		36,72	38,56	38,56
35.		BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517		8,96	9,41	9,07
36.		Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011		9,01	9,46	9,07
37.		Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028		43,2	45,36	45,36
38.		Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837		86,4	90,72	90,72
39.		Doxorubicin - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844		172,8	181,44	181,44
40.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405		16,09	16,89	9,07
41.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443		30,24	31,75	18,14
42.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474		38,88	40,82	40,82
43.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481		103,68	108,86	108,86
44.		Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535		138,24	145,15	145,15
45.		Doxorubicinum Accord, konc. do sporz. roztw. do inf., 2mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393		36,73	38,57	38,57
46.	Etoposidum	Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34
47.		Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115		21,6	22,68	22,68
48.		Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214		43,2	45,36	45,36
49.		Etoposid - Ebewe, konc. do sporz. roztw. do inf., 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313		86,4	90,72	90,72
50.	Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44
51.		Holoxan, proszek do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217		217,62	228,5	228,5
52.	Lanreotidum	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	5909990420711	1026.0, analogi somatostatynny	2148,12	2255,53	1382,92
53.		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416		2676,67	2810,5	2765,83
54.		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515		3568,54	3746,97	3746,97
55.		Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.0,5 ml	5909991094614		4460,4	4683,42	4683,42
56.	Mitotanum	Lysodren, tabl., 500 mg	100 tabl.	5909990335237	1030.0, Mitotanum	2764,8	2903,04	2903,04
57.	Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatynny	32,4	34,02	34,02
58.		Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913		43,2	45,36	45,36
59.		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513		5241,24	5503,3	5503,3
60.		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612		3763,04	3951,19	3951,19
61.		Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania	1 fiol., amp.-strz. z	5909990459711		2160	2268	1975,6

		zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	rozp. 2,5 ml					
62.	Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8
63.		Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporz. rozt. do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413		259,2	272,16	272,16
64.	Vincristini sulfas	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5
65.		Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523		125,71	132	132
66.	Vinore binum	Navelbine, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36
67.		Navelbine, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624		2916	3061,8	3061,8
68.		Navirel, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325		745,2	782,46	612,36
69.		Navirel, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349		1490,4	1564,92	1564,92
70.		Neocitec, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045		64,8	68,04	61,24
71.		Neocitec, konc. do sporz. roztw. do inf., 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052		291,6	306,18	306,18
72.		Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32
73.		Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115		261,88	274,97	274,97