



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel we wskazaniu:
nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia
(ICD-10: C80)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-1/2014

Warszawa, marzec 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

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

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

b/d – brak danych

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

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

CSIOZ – Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia

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

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

ESMO – European Society For Medical Oncology

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

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

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

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

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

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

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

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PUO – Polska Unia Onkologii

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

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

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

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

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

URPL – Urząd 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)

WHO – ang. *World Health Organization*

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

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	27
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	30
2.3.1.	Interwencje	30
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	30
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	32
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	33
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	34
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	34
2.3.2.	Komparatory	42
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	43
3.	Opinie ekspertów	44
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	46
4.1.	Rekomendacje kliniczne	46
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	50
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	51
5.	Finansowanie ze środków publicznych	52
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	52
5.2.	Stan Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	54
6.	Wskazanie dowodów naukowych	59
6.1.	Analiza kliniczna	59
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	59
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	59
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	59
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	66
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	77
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	86
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	86
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	86
7.	Podsumowanie	87
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	87
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	87
8.	Piśmiennictwo	91
9.	Załączniki	93

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM i znak pisma zlecającego

02-10-2013

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C80 - Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

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

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

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

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

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

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

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

Ewerolimus (Afinitor); docetaksel

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

C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Ewerolimus	Docetaksel
Novartis Europharm Limited Wimblehurst Road Horsham West Sussex RH12 5AB United Kingdom	EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria
	Accord Healthcare Limited Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
	Hospira UK Limited, Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania
	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Substancja	Podmiot odpowiedzialny		
Fluorouracyl	<i>Accord Healthcare Limited,</i> Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	
Cisplatyna	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
Oksaliplatyna	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
	<i>Fresenius Kabi Oncology</i> <i>Plc.</i> Lion Court, Farnham Road Bordon, Hampshire, GU35 0NF Wielka Brytania	<i>Hospira UK Limited,</i> Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	
Paklitaksel	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria	<i>Hospira UK Limited,</i> Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	<i>Fresenius Kabi Polska Sp.</i> <i>z o.o.</i> ul. Hrubieszowska 2 01-209 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania	<i>Actavis Group PTC ehf.</i> Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
Octreotyd	<i>Novartis Pharma GmbH</i> Roonstrasse 25 D – 90429 Nürnberg Niemcy		

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: ewerolimus (Afinitor) oraz docetaksel we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia.

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

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 15.01.2014 znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w tym ewerolimus (Afinitor) oraz docetaksel we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Zgodnie z treścią ICD-10 dostępną na stronie CSIOZ¹ w Systemie Rejestracji Systemów i Klasyfikacji Statystyki Resortowej kod C80 dotyczy nowotworów złośliwych bez określenia umiejscowienia, gdzie polska wersja nie zawiera rozszerzeń oraz dodatkowych objaśnień (zarówno wersja 003 oraz wersja 004). Należy jednak zwrócić uwagę, że kompletna wersja anglojęzyczna ICD-10 udostępniona przez WHO (wersja 2010²) zawiera informacje precyzujące zagadnienie tematyczne wskazania – nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia zmiany pierwotnej z jednoczesnym wykluczeniem zmian wtórnych bez określenia ich umiejscowienia, które opisane są odrębnym kodem (C79.9, także niedostępną w zasobach CSIOZ): *multiple secondary cancer NOS (C79.9)* oraz *secondary malignant neoplasm, unspecified site (C79.9)*. W związku z powyższych należy wziąć pod uwagę, że dostępność literatury anglojęzycznej oraz badań w przeszukanych bazach medycznych skupia się głównie na terminie, które doprecyzowuje znaczenie kodu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia umiejscowienia zmiany pierwotnej.

Definicja [1]

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

Epidemiologia [1, 2]

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne,

¹ http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall

² <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C80>

o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

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

Etiologia i patogeneza [1]

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

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

- badania histochemiczne — różnicowanie przez wykrycie charakterystycznych produktów komórek (np. śluzu, tłuszczów, kolagenu) lub wykrywanie charakterystycznych cech naciekania nowotworowego przez typowe wzory barwienia (np. rak, chłoniak lub mięsak);
- badania immunocytochemiczne lub immunohistochemiczne — podstawowe metody stosowane w diagnostyce nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym przy wykorzystaniu przeciwciał (większość cechuje się niecałkowitą czułością i swoistością);
- możliwość identyfikacji pierwotnego umiejscowienia nowotworu wynosi poniżej 50%);
- badania metodami biologii molekularnej — stosowane rzadko z powodu ograniczonej dostępności i niepotwierdzonej prospektywnie wartości (wyniki badań retrospektywnych wskazują na wysoką wiarygodność oceny i możliwość identyfikacji nowotworu pierwotnego u ponad 75% chorych, a w jedynym opublikowanym badaniu prospektywnym wykazano nie tylko dużą przydatność metod molekularnych w diagnostyce, ale również poprawę wyników leczenia wynikającą z lepszego doboru sposobu postępowania).

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

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

Obraz kliniczny [2]

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

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

Diagnostyka [1]

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

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

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

- podjednostki β ludzkiego hormonu gonadotropinowego (β -HCG) i α -fetoproteiny (AFP);
- u mężczyzn z nieodróżnionymi nowotworami w węzłach chłonnych śródpiersia lub śródbrzusza;
- PSA u mężczyzn z przerzutami gruczolakoraka w kościach;
- AFP u chorych z przerzutami w wątrobie;
- CA-125 u kobiet z gruczolakorakiem jamy otrzewnej;
- CA-15.3 u kobiet z gruczolakorakiem w pachowych węzłach chłonnych.

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

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

Nie wykazano istotnych korzyści związanych z wykonaniem badania PET-KT u chorych, których wcześniej poddano intensywnej diagnostyce z wykorzystaniem innych metod. Najbardziej wartościowe jest

wykonywanie badania PET-KT w celu lokalizacji zmian o wielkości odpowiedniej dla przeprowadzenia biopsji w celu uzyskania właściwej objętości materiału do badania patomorfologicznego.

Leczenie i cele leczenia [1]

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

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

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

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

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

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

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

2.1.1. Skutki choroby lub stanu zdrowia

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia, w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji
- niezdolności do pracy
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- obniżenia jakości życia

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Zgodnie z opinią ekspertów:

Istotność wnioskowanej technologii medycznej:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Źródło: uzupełniono na podstawie zebranej literatury i otrzymanych opinii eksperckich

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie dostępnych źródeł oraz opinii ekspertów można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są 5-FU (pięcio-fluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, taksany- paklitaksel, a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego każdej z linii leczenia. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE (Oktreotyd) znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM. Patrz rozdział 2.3.2.1 na stronie 34. Wybrane substancje zostały opisane w dalszej części.

Tabela 1. Charakterystyka komparatorów³.

5-Fluorouracyl [3–5]	
Kod ATC	L01BC02
Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi pirymidyn
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Fluorouracyl
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	Stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.
Dawkowanie zgodnie z ChPL (Fluorouracil Accord) [5]	<p>Dobór odpowiedniej dawki oraz schematu leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz od tego czy produkt leczniczy jest stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu, a całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 1 g. Dawkę zazwyczaj ustala się na podstawie aktualnej wagi ciała pacjenta, chyba że występuje otyłość, obrzęki lub inny rodzaj nietypowego zatrzymania płynów w organizmie np. wodobrzusze. W takim przypadku, dawkę ustala się na podstawie idealnej wagi ciała.</p> <p>Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują jakiegokolwiek z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none">1. ciężkie wyniszczenie organizmu2. pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przebyłym w ciągu ostatnich 30 dni3. zahamowanie czynności szpiku kostnego4. zaburzenia czynności wątroby lub nerek. <p>Produkt leczniczy można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, a także we wlewie dożylnym lub dotętnicznym.</p> <p>DAWKA STOSOWANA U DOROSŁYCH</p> <p>W monoterapii zaleca się następujący schemat leczenia.</p> <p>Leczenie początkowe:</p> <p>Dawkę początkową można podać we wlewie lub wstrzyknięciu; wlew jest zwykle korzystniejszy ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p>Wlew dożylny:</p> <p>15 mg/kg mc. lub 600 mg/m², ale nie więcej niż 1 g na wlew, należy rozcieńczyć w 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym trwającym 4 godziny, z szybkością 40 kropeł na minutę. Dawkę dobową można również podawać we wlewie trwającym od 30 do 60 minut, albo we wlewie ciągłym przez 24 godziny. Wlew można powtarzać codziennie, aż do wystąpienia pierwszych objawów toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość) lub osiągnięcia dawki całkowitej wynoszącej od 12 g do 15 g.</p> <p>Wstrzyknięcie dożylne:</p> <p>12 mg/kg mc. lub 480 mg/m² na dobę można podawać przez kolejne 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość), należy podać 3 kolejne dawki leku 6 mg/kg mc. lub 240 mg/m², w 5., 7. i 9. dniu leczenia (co drugi dzień). Produkt leczniczy można również podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu w dawce 15 mg/kg mc. na cykl leczenia.</p>

³ Na podstawie opinii ekspertów.

5-Fluorouracyl [3–5]

	<p><i>Wlew dotętniczy:</i> 5 do 7,5 mg/kg mc. lub 200 do 300 mg/m² na dobę można podawać w ciągłym wlewie dotętniczym trwającym 24 godziny.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące:</i> Leczenie podtrzymujące można rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu początkowego cyklu leczenia pod warunkiem, że u pacjenta nie występują istotne objawy toksyczności. Leczenia podtrzymującego nie należy rozpoczynać zanim nie ustąpią toksyczne działania niepożądane.</p> <p>Leczenie można kontynuować podając dawkę 5 do 10 mg/kg mc. lub 200 do 400 mg/m² we wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu.</p> <p><i>Leczenie skojarzone z napromienianiem:</i> Napromienianie skojarzone z 5-FU jest przydatne w leczeniu niektórych rodzajów zmian przerzutowych w płucach oraz w łagodzeniu bólu spowodowanego guzami nawracającymi i nieoperacyjnymi. Należy zastosować standardową dawkę 5-FU.</p> <p>Leczenie skojarzone z innymi lekami cytostatycznymi: Może być stosowany z innymi lekami cytostatycznymi. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę standardową.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego.</p> <p><i>DZIECI</i> Fluorouracil Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><i>OSOBY W PODESZŁYM WIEKU</i> Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	5-FU EBEWE: 2008 (FDA) ⁴ 5-FU ACCORD 2007 (FDA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	URPL: Fluorouracil Ebewe – data pierwszego pozwolenia – 28.10.1999, data przedłużenia pozwolenia 6.11.2007 r. Fluorouracil Accord 24.03.2010
Informacje dotyczące mechanizmu działania	Po podaniu dożylnym fluorouracyl ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin eliminowany jest z krwi krążącej. Po przemianie do nukleotydu, wychwytywany jest preferencyjnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej.

5-Fluorouracyl [3–5]

	<p>Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki fluorouracylu około 15% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin; z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała część metabolizowana jest głównie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, w sposób typowy dla uracylu. Zaburzenia wątroby mogą prowadzić do spowolnienia metabolizmu fluorouracylu; niezbędna może być zmiana dawkowania.</p>
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	<p>Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna).• U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym.• U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych.• Leczenia chorób niezłośliwych. <p>5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Brywudyna, sorywudyna i jej analogi są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropyrimidyny (DPD)</p> <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.</p> <p>Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.</p> <p>Właściwe leczenie produktem leczniczym Fluorouracil Accord zazwyczaj prowadzi do wystąpienia leukopenii, najmniejsza liczba krwinek białych (WBC) najczęściej występuje między 7 a 14 dniem pierwszego cyklu leczenia, a w sporadycznych przypadkach nawet do 20 dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienną kontrolę liczby płytek krwi i WBC. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej wartości 100 000/mm³, lub WBC poniżej 3500/mm³. Zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym, jeżeli całkowita liczba WBC jest mniejsza niż 2000/mm³, a zwłaszcza gdy wystąpi granulocytopenia.</p> <p>Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego lub jakiegokolwiek innego miejsca. Ze względu na małą różnicę między skuteczną a toksyczną dawką, reakcja terapeutyczna jest mało prawdopodobna bez wystąpienia pewnych objawów toksyczności. Dlatego należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fluorouracil Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także z żółtaczką. Po podaniu produktu leczniczego Fluorouracil Accord zgłoszono wystąpienie pojedynczych przypadków dławicy piersiowej, nieprawidłowości w obrazie EKG oraz rzadko, zawał mięśnia sercowego. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z bólem w klatce piersiowej w trakcie cykli leczenia, a także u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie.</p> <p>Dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Zgłaszano nasilenie toksyczności fluorouracylu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością i (lub) niedoborem DPD. Jeśli jest to właściwe, zaleca się określenie aktywności enzymu DPD przed zastosowaniem leczenia 5-</p>

5-Fluorouracyl [3–5]

	<p>fluoropyrymidynami.</p> <p>Analogi nukleozydowe, np. brywudyna i sorywudyna, które wpływają na aktywność DPD mogą prowadzić do zwiększenia stężenia fluoropyrymidyn w osoczu i ich toksyczności. Dlatego, należy zastosować odstęp 4-tygodniowy między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i jej pochodnych. W razie pomyłkowego przyjęcia analogów nukleozydowych u pacjentów leczonych fluorouracylem, należy zastosować skuteczne środki mające na celu zmniejszenie toksyczności fluorouracylu. Zaleca się natychmiastową hospitalizację. Należy podjąć wszelkie środki zapobiegające zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.</p> <p>Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zakażeń, które mogą prowadzić do zgonu. Należy unikać kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionki przeciw wirusowi polio.</p> <p>Nie zaleca się długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło.</p> <p>Ostrożnie należy postępować z pacjentami, u których zastosowano napromienianie miednicy dużymi dawkami.</p> <p>Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p><i>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>Zgłaszano różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do powszechnych produktów leczniczych należą: metotreksat, metronidazol, leukoworyna, interferon alfa i allopurynol.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania fluorouracylu z klozapiną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.</p> <p>Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem gardła i krtani leczonych 5-fluorouracylem i cisplatyną.</p> <p>U kilku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem warfaryną po rozpoczęciu leczenia fluorouracylem zgłoszono znaczne wydłużenie czasu protrombinowego i wskaźnika INR.</p> <p>Enzym dehydrogenaza dihydropyrymidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Produkty lecznicze, które wpływają na aktywność DPD, takie jak analogi nukleozydowe brywudyny, sorywudyny i chemicznie zbliżone analogi mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia fluorouracylu w osoczu, a w konsekwencji nasilać toksyczność. Należy zastosować 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i jej analogów.</p> <p>Wykazano, że stosowanie cymetydyny zwiększało stężenie fluorouracylu w osoczu, prawdopodobnie w wyniku zmniejszonego metabolizmu wątroby.</p> <p>U pacjentów jednocześnie przyjmujących fenytoinę i 5-fluorouracyl, zgłoszono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów toksyczności fenytoiny.</p> <p>Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenie napromienianiem .</p> <p>Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów z obniżoną odpornością.</p>
--	---

Cisplatyna [6–8]	
Kod ATC	L01XA01
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Cisplatyna
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.
Dawkowanie zgodnie z ChPL (Cisplatin Ebewe)[7]	<p>Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem</p> <p>Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej (patrz niżej). Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.</p> <p><i>Dorośli i dzieci</i></p> <p>Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemioterapii skojarzonej.</p> <p>Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci.</p> <p>W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none">- pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni;- dawka 20 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. <p>Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodnie.</p> <p>Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.</p> <p>Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem, przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:</p> <ul style="list-style-type: none">- 0,9% roztwór chlorku sodu,- 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1). <p>Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.</p> <p><i>Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:</i> infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.</p> <p>Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylnie podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60</p>

Cisplatyna [6–8]	
	<p>mg/m² pc.</p> <p>W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	<p>1978 (FDA)</p> <p>URPL:</p> <p>Cisplatinum Accord – pozwolenie 17743 – 2011-01-20</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	<p>Cisplatin Teva– Pozwolenie nr: 15852 – 30.07.2009 r./ 21.12.2010 r.</p> <p>Cisplatin Ebewe – Pozwolenie nr: 19903 – 2012-03-19</p>
Informacje dotyczące mechanizmu działania[9]	<p>Nieorganiczny związek platyny wykazujący właściwości podobne do dwufunkcyjnych leków alkilujących. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Hamuje syntezę DNA, tworząc wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia w DNA; w mniejszym stopniu wpływa na syntezę mRNA i białek. Działanie przeciwnowotworowe wykazuje wyłącznie forma cis. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Po podaniu i.v. cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek, stężenia platyny są największe w wątrobie, gruczole krokowym, nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie. Cisplatyna nie wiąże się z białkami osocza, jednak platyna pochodząca ze związku macierzystego wiąże się w 90% z białkami osocza. t_{1/2} dystrybucji wynosi 10–60 min, a t_{1/2} eliminacji – ok. 2–5 dni; 13–17% cisplatyny oraz 10–40% platyny pochodzącej z cisplatyny wydalane jest z moczem.</p>
Przeciwwskazania i ostrzeżenia (ChPL Cisplatin Teva)[6]	<p>Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi na lek Cisplatin Teva lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego.</p> <p>Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny, u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek), a także u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.), bądź zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego Cisplatin Teva. Powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny jeżeli tego typu zaburzenia występowały wcześniej.</p> <p><i>Pacjentki przyjmujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.</i> Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce.</p> <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Nie należy stosować zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników oraz strzykawek. Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia. Przed, w trakcie oraz po podaniu cisplatyny należy dokonać oceny następujących parametrów, względnie czynności narządów: - czynność nerek; - czynność wątroby; - czynności krwiotwórcze (liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi); - stężenia elektrolitów w osoczu (wapń, sód, potas, magnez). Powyższe badania należy powtarzać co tydzień, przez cały okres stosowania cisplatyny. Wielokrotne podawanie cisplatyny musi być wstrzymane do momentu uzyskania prawidłowych wartości poniższych parametrów: - Stężenie kreatyniny w osoczu ≤130 μmol/l lub 1,5 mg/dl;</p>

Cisplatyna [6–8]

- Stężenie mocznika <25 mg/dl;
- Leukocyty >4 000/ μ l lub >4,0 x 10⁹/l;
- Płytki krwi >100 000/ μ l lub >100 x 10⁹/l;
- Audiogram: wynik w prawidłowym zakresie.

Nefrotoksyczność

Cisplatin Teva wywołuje ciężką nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Wydalanie moczu w objętości 100 ml/godz. lub większej zmniejsza działanie nefrotoksyczne cisplatyny. Takie parametry można uzyskać nawadniając pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu dożylnego przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatyny (zalecana objętość 2500 ml/m²/24 godz.). Jeżeli intensywne nawadnianie nie wystarczy do utrzymania wymaganej objętości wydalanego moczu, można podać osmotyczne leki moczopędne (np. mannitol). Diureza wymuszona przez nawodnienie bądź nawodnienie i zastosowanie odpowiednich środków moczopędnych przed i po podaniu cisplatyny, zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej stosowaniem cisplatyny.

Neuropatie

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii.

Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badań neurologicznych w regularnych odstępach czasowych.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z neuropatią obwodową nie wywołaną stosowaniem cisplatyny.

Ototoksyczność

Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny 50 mg/m² wykazywało objawy ototoksyczności, takie jak szумы uszne i (lub) ubytek słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000- 8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilonie u dzieci przyjmujących cisplatinę. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna, a jej częstość występowania oraz nasilenie wzrastają w przypadku wielokrotnego podawania leku. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowano utratę słuchu po podaniu dawki początkowej cisplatyny. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek ze szczytową wartością stężenia cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatiną oraz podawaniem kolejnych dawek zalecane jest monitorowanie słuchu za pomocą audiometrii. Odnotowano również przypadki toksyczności wobec narządu przedsionkowego. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatiną oraz w każdym przypadku rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia, konieczne jest wykonanie audiogramu.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Reakcje krzyżowe, w niektórych przypadkach śmiertelne, odnotowywano w przypadku stosowania wszystkich związków platyny.

Odnotowano reakcje anafilaktoidalne wywołane stosowaniem cisplatyny.

Postępowanie w przypadku wystąpienia takich reakcji może obejmować podanie leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów.

Czynność wątroby i morfologia krwi. Konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz czynności wątroby w regularnych odstępach czasowych.

Działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem leku Cisplatin Teva, któremu zwykle towarzyszyły inne

Cisplatyna [6–8]

czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatin Teva wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatin Teva wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków u myszy. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu pod kątem ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem. Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi.

Ostrzeżenie

Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Cisplatyna charakteryzuje się potwierdzonym działaniem ototoksycznym, nefrotoksycznym i neurotoksycznym. Toksyczność cisplatyny może ulec wzmocnieniu w przypadku stosowania leku w połączeniu z innymi produktami leczniczymi wykazującymi toksyczność wobec wspomnianych narządów lub układów.

Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania.

Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka. U większości pacjentów objawy ustępują po 24 godzinach. Nudności o mniejszym nasileniu oraz anoreksja mogą trwać do siedmiu dni od zastosowania leku. Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi.

Profilaktyczne podanie środków przeciwwymiotnych może skutecznie łagodzić lub zapobiegać nudnościom i wymiotom.

Należy koniecznie uzupełnić płyny utracone wskutek wymiotów i biegunki. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych.

Potwierdzono mutagenne działanie cisplatyny. Lek może wykazywać również szkodliwy wpływ na płodność. Stwierdzono działanie rakotwórcze innych środków przeciwnowotworowych, co należy wziąć pod uwagę w przypadku długotrwałego stosowania cisplatyny.

Przygotowanie roztworu do infuzji

Ostrzeżenie

Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu Cisplatin Teva. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W wypadku kontaktu roztworu cisplatyny (Cisplatin Teva) ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem.

Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania.

Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń.

Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub wlewów. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom stosującym dietę z kontrolowaną zawartością sodu.

Oksaliplatyna [10–14]	
Kod ATC	L01XA03
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	oksaliplatyna
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zarejestrowane wskazania	<p>Oksaliplatyna stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folic acid – FA) wskazana jest do:</p> <ul style="list-style-type: none">• leczenia wspomagającego raka okrężnicy w stadium III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego;• leczenia raka jelita grubego z przerzutami.
Dawkowanie zgodnie z ChPL	<p>Roztwory środków cytotoksycznych przeznaczone do wstrzykiwań lub wlewów muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających czystość produktu leczniczego, ochronę środowiska, a przede wszystkim bezpieczeństwo osób przygotowujących produkty cytotoksyczne, zgodnie z zasadami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca, przeznaczonego wyłącznie do tego celu. W wyznaczonym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić (szczegółowe informacje..</p> <p>DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie, w 12 cyklach (6 miesięcy).</p> <p>Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 g/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie.</p> <p>Podawaną dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji pacjenta na produkt.</p> <p>Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirimidynami, tzn. 5-fluorouracylem</p> <p>Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin, przygotowanej w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (50 mg/ml) tak, aby uzyskać stężenie od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny 85 mg/m² pc.</p> <p>Oksaliplatynę stosowano głównie w schematach chemioterapii skojarzonej z ciągłą infuzją 5-FU. W schematach z podawaniem 5-fluorouracylu co dwa tygodnie stosowano połączenie bolusa i infuzji ciągłej.</p> <p><i>Szczególne grupy pacjentów:</i></p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek</i> Nie badano stosowania oksaliplatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie można rozpoczynać od zwykle zalecanej dawki. U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.</p> <p><i>Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby</i> W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia okazało się, że częstość i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z postępującą chorobą i zmianami wyników badań czynności wątroby</p>

Oksaliplatyna [10–14]	
	<p>przed rozpoczęciem leczenia. W trakcie badań klinicznych nie dostosowywano w sposób szczególny dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.</p> <p><i>Pacjenci w podeszłym wieku</i></p> <p>Nie obserwowano nasilenia ciężkiego działania toksycznego podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-FU u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z tym szczególne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.</p> <p><i>Dzieci i młodzież</i></p> <p>Brak istotnych zaleceń dotyczących stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży.</p> <p><i>Sposób podawania</i></p> <p>Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylniej.</p> <p>Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.</p> <p>Koncentrat oksaliplatyny rozcieńczony w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (w celu otrzymania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml) podaje się przez 2 do 6 godzin przez centralne wkłucie dożylnie lub do żyły obwodowej. Infuzję oksaliplatyny podaje się zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.</p> <p>W razie wynaczynienia należy natychmiast przerwać podawanie.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	FDA ⁵ : Oxaliplatin Ebewe 07.08.2009 Oxaliplatin Hospira 07.08.2009 Oxaliplatin Kabi 07.08.2009 Oxaliplatin Teva 07.08.2009
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	URPL: Oxaliplatin Ebewe – Pozwolenie nr 12614 – 17.01.2007 r. Oxaliplatin Kabi – Pozwolenie nr: 17086 – 16.11.2010 Oxaliplatin Teva – Pozwolenie nr: 14292 – 20.12.2007 Oxaliplatin Accord – pozwolenie nr 17070 – 20.07.2010
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym z nowej grupy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) i grupą szczawianową.</p> <p>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, cis-[szczawiano-(trans-1-1,2-DACH) platyną].</p> <p>Oksaliplatyna ma szeroki zakres zarówno działania cytotoksycznego in vitro, jak i działania przeciwnowotworowego in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka jelita grubego u ludzi. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność in vitro i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatinę.</p> <p>Podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem obserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne zarówno in vitro, jak i in vivo.</p>

Oksaliplatyna [10–14]

	<p>Wprawdzie mechanizm działania oksaliplatyny nie został całkowicie wyjaśniony, ale badania wykazały, że pochodne uwodnione, powstałe w wyniku metabolizmu oksaliplatyny, oddziałują z DNA, tworząc wiązania krzyżowe zarówno pomiędzy, jak i wewnątrz łańcuchów. Powoduje to przerwanie syntezy DNA, którego wynikiem jest działanie cytotoksyczne i przeciwnowotworowe.</p> <p>Skuteczność oksaliplatyny opisywano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którym podawano oksaliplatynę (w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA):</p> <ul style="list-style-type: none">• W badaniu porównawczym III fazy (de Gramont, A. i wsp., 2000), składającym się z 2 ramion chemioterapii, oksaliplatynę stosowano jako lek pierwszego rzutu. Czterystu dwudziestu pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=210), albo otrzymującej oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210).• W badaniu porównawczym III fazy (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia iryrynocyklinami (CPT-11) z 5-FU/FA, 821 pacjentów zostało losowo przydzielonych do trzech grup (ramion) chemioterapii: grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), grupy otrzymującej oksaliplatynę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271).• Wreszcie, w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej (André, T. i wsp., 1999) pacjenci oporni na leczenie samym 5-FU/FA otrzymywali oksaliplatynę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).
<p>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</p>	<p>Stosowanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none">• z rozpoznaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą,• karmiących piersią,• z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (wykazaną na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów <2 x 10⁹/l i (lub) liczby płytek <100 x 10⁹/l),• z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym, występującą przed pierwszym cyklem leczenia,• z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min). <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w specjalistycznych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego onkologa.</p> <p>Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, podawanie leku należy rozważyć tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta.</p> <p>W takich przypadkach należy ściśle kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę w zależności od działań toksycznych.</p> <p>Pacjentów z reakcją alergiczną na związki platyny w wywiadzie należy obserwować, czy nie występują u nich objawy nadwrażliwości. W razie wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej na oksaliplatynę, infuzję należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane.</p> <p>W razie wynaczynienia roztworu oksaliplatyny infuzję trzeba natychmiast przerwać i rozpocząć zwykle stosowane, miejscowe leczenie objawowe.</p> <p>Należy ściśle monitorować objawy toksycznego działania oksaliplatyny na układ nerwowy, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania innych produktów</p>

Oksaliplatyna [10–14]

lecniczych o swoistym działaniu neurotoksycznym. Przed każdym podaniem leku należy wykonać badanie neurologiczne, a następnie okresowo je powtarzać.

U pacjentów, u których wystąpią ostre zaburzenia czucia w krtani i gardle w trakcie 2-godzinnej infuzji lub w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, następną infuzję oksaliplatyny należy wydłużyć do 6 godzin.

Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, zaburzenia czucia), zaleca się następujące dostosowanie dawki z uwzględnieniem czasu trwania i nasilenia objawów:

- Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym).
- Jeśli parestezje bez upośledzenia czynnościowego utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym).
- Jeśli parestezje z upośledzeniem czynnościowym utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, oksaliplatynę należy odstawić.
- Jeśli wymienione objawy ustępują po przerwaniu stosowania oksaliplatyny, można rozważyć wznowienie leczenia.

Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Zlokalizowane umiarkowane parestezje lub parestezje zaburzające czynności pacjenta mogą utrzymywać się nawet do 3 lat po zakończeniu stosowania oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym.

Toksyczne działanie na przewód pokarmowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, daje podstawę do zapobiegawczego i (lub) leczniczego zastosowania leków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka i (lub) wymioty, zwłaszcza podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU, mogą spowodować odwodnienie, porażenną lub mechaniczną niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek.

W razie toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów <1,5 x 10⁹/l lub liczba płytek <50 x 10⁹/l), następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu powrotu parametrów hematologicznych do akceptowalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem.

Pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o ryzyku biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny i 5-fluorouracylu, aby mogli pilnie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu poprawy stanu błon śluzowych/jamy ustnej (do stopnia 1 lub poniżej) i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do ≥1,5 x 10⁹/l.

Podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez kwasu folinowego), należy zastosować standardowe zasady dostosowania dawek w zależności od objawów toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia, neutropenia stopnia 3.–4. (liczba neutrofilów <1,0 x 10⁹/l), trombocytopenia stopnia 3.–4. (liczba płytek <50 x 10⁹/l), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym). Należy ponadto zmniejszyć, zgodnie z wymaganiami, dawkę 5-FU.

Oksaliplatyna [10–14]

	<p>W razie niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak suchy kaszel, duszność, trzeszczenia lub nacieki płucne widoczne w badaniu radiologicznym, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc w dokładniejszych badaniach układu oddechowego</p> <p>W razie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, należy brać pod uwagę możliwość bardzo rzadkich przypadków polekowych zaburzeń naczyń wątrobowych.</p> <p>W badaniach nieklinicznych obserwowano genotoksyczne działanie oksaliplatyny. Dlatego mężczyznom leczonym oksaliplatyną nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni również uzyskać poradę dotyczącą przechowywania nasienia przed leczeniem, gdyż oksaliplatyna może hamować płodność, niekiedy w sposób nieodwracalny. Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.</p> <p>Działanie immunosupresyjne/zwiększona wrażliwość na zakażenia: Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z upośledzeniem odporności na skutek działania leków cytotoksycznych, w tym oksaliplatyny, może być przyczyną zakażeń ciężkich lub zakończonych zgonem. Nie należy stosować żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę. Dozwolone jest podawanie szczepionek zawierających zabite lub inaktywowane drobnoustroje, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepienia może być osłabiona.</p> <p>Dotychczas brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży.</p>
--	---

DOTATATE (Octreotidum) + 177LU[15, 16]

Kod ATC	H01 CB02:
Grupa farmakoterapeutyczna	hormony hamujące wzrost, okreotydy
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Oktreotydy (znakowany radionuklidem Lu-177)
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

DOTATATE (Octreotidum) + 177LU[15, 16]	
Zarejestrowane wskazania	<p>Sandostatin: 1. Łagodzenie objawów klinicznych u pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki takich: 2. Zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne.</p> <p>Octrin: Łagodzenie objawów klinicznych pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki, a także zmniejszenie poziomu hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowo, lek ten stosowany jest przy zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki, do aktywnego leczenia krwawień z żyłaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby, oraz w celu zahamowania krwawienia lub zapobiegania powtórny krwawieniom w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Siroctid: Łagodzenie objawów związanych z obecnością guzów układu pokarmowego (guzy GEP), takich jak: rakowiaki – Vipoma, glukagonoma; a także zmniejszenie stężenia hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowymi wskazaniami są także: zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki oraz leczenie krwawienia z żyłaków przełyku w nagłych przypadkach, celem zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom oraz zapobiegania nawrotom krwawień u pacjentów z marskością wątroby.</p>
Dawkowanie zgodnie z ChPL	<p><u>Pacjenci z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki</u></p> <p>Sandostatin, Octrin: zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną – 1 lub 2 razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zależnie od skuteczności leczenia dawkę można zwiększać do 0,1-0,2 mg 3 razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie. W przypadku leku Sandostatin, u pacjentów, u których nastąpiła poprawa, wskazane jest rozpoczęcie leczenia preparatem LAR.</p> <p>Siroctid: Zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną 1 lub 2 razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta dawkę można zwiększać do 1-2 mg – 3 razy na dobę, ale maksymalna dzienna dawka nie powinna przekraczać 6 mg. W razie gdy wymagana jest szybka odpowiedź (m.in. przełom rakowiaka) początkową dawkę można podać dożylnie, rozcieńczoną i podaną w bolusie, przy jednoczesnej kontroli rytmu serca za pomocą EKG. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie.</p> <p>Sandostatin LAR: U pacjentów, u których obserwuje się ograniczenie objawów po stosowaniu Sandostatin, wskazane jest rozpoczęcie leczenia produktem Sandostatin LAR, w dawce 20 mg co 4 tygodnie, a dodatkowo przez 2 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia należy kontynuować przyjmowanie podskórny produktu Sandostatin. Jeśli po 3 miesiącach nastąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie, natomiast w przypadku dobrej kontroli objawów i poprawy wskaźników biologicznych po 3 miesiącach można zmniejszyć dawkę do 10 mg co 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali produktu Sandostatin wskazane jest rozpoczęcie leczenia od tego leku w dawce 0,1 mg trzy razy na dobę, przez około 2 tygodnie. Produkt ten można stosować także w trakcie terapii Sandostatin LAR w dniach kiedy objawy choroby są szczególnie nasilone. U pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi, wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, produkt Sandostatin LAR zalecany jest w dawce 30 mg co 4 tygodnie.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	<p>FDA: Sandostatin: 21.10.1988 Sandostatin LAR: 05.11.1998</p>
Data wydania pierwszego	

DOTATATE (Octreotidum) + 177LU[15, 16]	
pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	URPL: Sandostatin: Sandostatin 50 µg/ml: Nr R/0427; Sandostatin 100 µg/ml: Nr R/0429 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28 grudnia 1993; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2008 Sandostatin LAR: Pozwolenie nr 4597; Pozwolenie nr 4596; Pozwolenie nr 4595; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 24.11.1999/14.01.2005/19.01.2006/21.07.2008
Informacje dotyczące mechanizmu działania [17]	Hamowanie zwiększonego wydzielania hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów uwalnianych przez komórki wewnątrzwydzielnicze układu żołądkowo-jelitowo-trzustkowego.
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	Znana nadwrażliwość na oktreotydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

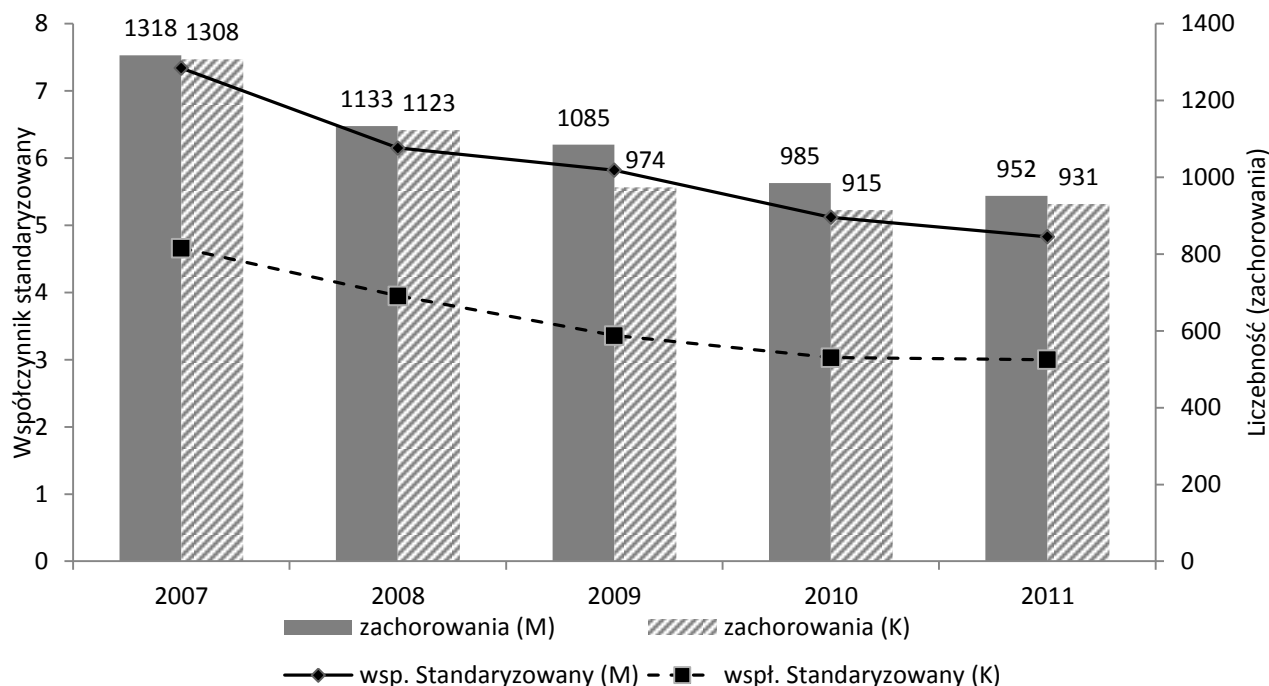
Dane zaprezentowane w poniższych tabelach przedstawiają sytuację epidemiologiczną w Polsce w latach 2007-2011. Przedstawione współczynniki przedstawiają wyłącznie zachorowalność oraz śmiertelność w oparciu o dane zarejestrowane, dlatego mogą one odbiegać od realnych wskaźników dla całej populacji. Ryzyko skumulowane jest wartością przedstawiającą ryzyko wystąpienia choroby (dokładniej zarejestrowania w momencie osiągnięcia wieku 75 lat) zdiagnozowanej, jako nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80). Współczynniki standaryzowane zostały oszacowane w oparciu o populację europejską.

Widoczne są zdecydowane różnice płciowe oraz tendencja spadkowa zarejestrowanych zgonów oraz nowych przypadków.

Tabela 2. Dane dot. zachorowalności oraz śmiertelności zarejestrowanej z powodu nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia.

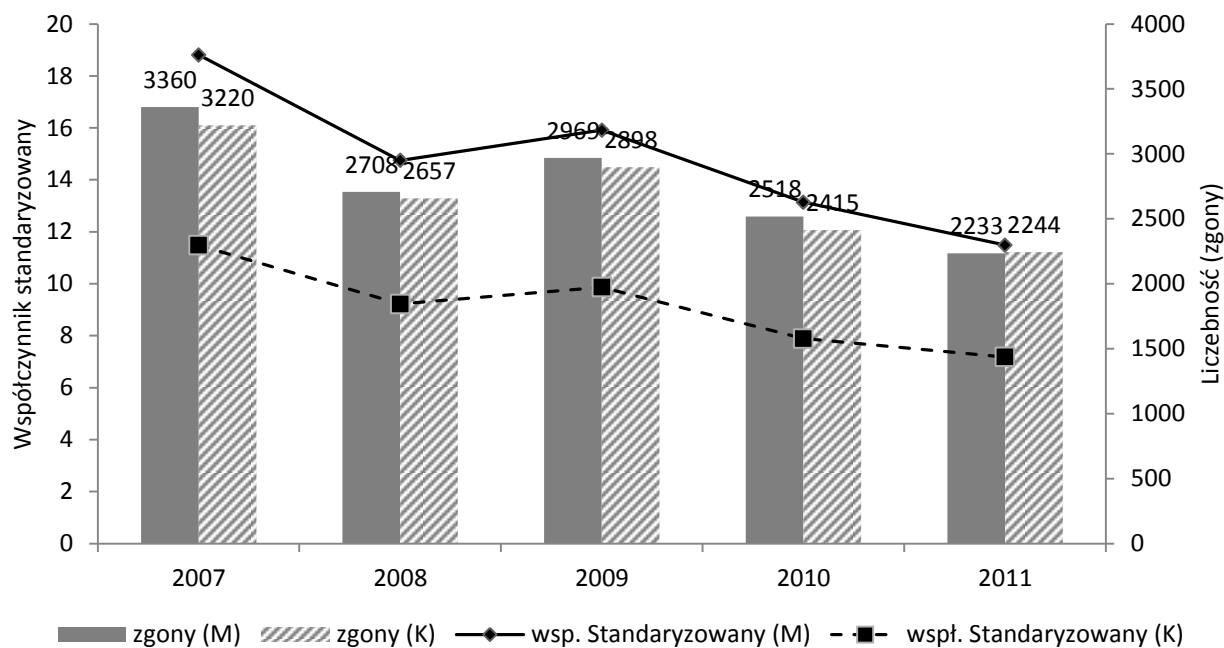
rok	płeć	liczebność	współczynnik surowy (na 100 000 os.)	współczynnik standaryzowany (na 100 000 os.)	Ryzyko skumulowane
Zachorowania					
2007	mężczyźni	1318	7,16	7,34	0,55
2008		1133	6,15	6,15	0,48
2009		1085	5,89	5,82	0,47
2010		985	5,28	5,12	0,38
2011		952	5,1	4,83	0,37
2007	kobiety	1308	6,64	4,66	0,31
2008		1123	5,7	3,95	0,27
2009		974	4,94	3,36	0,24
2010		915	4,61	3,03	0,21
2011		931	4,68	3	0,21
Zgony					
2007	mężczyźni	3360	18,24	18,81	1,42
2008		2708	14,71	14,75	1,08
2009		2969	16,12	15,91	1,18

2010		2518	13,5	13,14	0,95
2011		2233	11,97	11,49	0,85
2007	kobiety	3220	16,35	11,48	0,81
2008		2657	13,48	9,22	0,66
2009		2898	14,69	9,87	0,68
2010		2415	12,15	7,89	0,54
2011		2244	11,29	7,18	0,5



Rysunek 1. Wykres zmiany czasowej liczebności całkowitej oraz współczynników standaryzowanych nowych zarejestrowanych przypadków w latach 2007-2011 nowotworu złośliwego o nieznanym umiejscowieniu. (K- kobiety, M – mężczyźni)

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.[2]



Rysunek 2. Wykres zmiany czasowej liczebności całkowitej oraz współczynników standaryzowanych zgonów w latach 2007-2011 z powodu nowotworu złośliwego o nieznanej lokalizacji. (K- kobiety, M – mężczyźni)

Źródło: Dane KRN⁶

W opraciu o dane NFZ oszacowano łączną liczbę pacjentów z rozpoznaniem głównym C80 w latach 2011-2013.


Rok	Liczba pacjentów
2011	11 870
2012	12 185
2013	12 161

Źródło: Korespondencja NFZ

⁶ <http://onkologia.org.pl>

Dane epidemiologiczne oraz liczebność wnioskowanej populacji zgodnie z opinią ekspertów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opinie ekspertów dot. liczebności populacji wnioskowanej.

	Chorobowość	Zapadalność	Liczba pacjentów, u których można zastosować Ewerolimus (Afinitor) w ciągu roku	Liczba pacjentów, u których można zastosować docetaksel w ciągu roku
	500	250	0 pacjentów (brak danych)	100 pacjentów/rok
dr hab. Beata Zalewska-Szewczyk Konsultant Wojewódzki w dz. onkologii i hematologii dziecięcej	Ok. 300 rocznie	Ok. 70 rocznie	0	3-5

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Docetaksel [18]

Cytostaticum

ATC: L 01 CD

Fenyl-oetylokarboksylanp-(((1,1-dimetyloetoksy)karbonylo)amino)-a-hydroksy-12b-(acetyloksy)-12-(benzoiloksy)-2a,3,4,4a,5,6,9,10,11,12,12a,12b-dodekahydro-4,6,11-trihydroksy-4a,8,13,13-tetrametylo-5-okso-7,11-metano-1H-cyklodekana[3,4]benz[1,2-b]okset-9-ylu

NSC 628503, RP 56976, CAS: 114977-28-5

Synonimy:

Docetaxel, Docetaxelum, Docetaxol

Pochodne

Triwodzian docetakselu; CAS: 148408-66-6

Działanie

Cytostatyk z grupy taksoidów, otrzymywany półsyntetycznie z substancji wyizolowanych z igieł cisu pospolitego (*Taxus baccata* L.). Działa poprzez pobudzanie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Powoduje to zahamowanie reorganizacji siatki mikrotubul niezbędnej dla utrzymania podstawowych czynności życiowych komórki. Docetaksel jest aktywny w liniach komórkowych wyrażających nadmierną ekspresję glikoproteiny p kodowanej przez gen wielolekowej oporności. Kinetyka leku jest niezależna od dawki i oparta jest o model trój-kompartmentowy z T_{05} dla faz alfa, beta i gamma wynoszącym odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 h. Długi T_{05} w fazie późnej jest w części wynikiem względnie powolnego uwalniania docetakselu z kompartmentu obwodowego. Lek wiąże się w ponad 95% z białkami osocza. Jest metabolizowany głównie w wątrobie. Docetaksel uzyskuje duże stężenie w komórce i pozostaje w niej przez długi czas. W niewydolności wątroby (aktywność aminotransferaz 1,5-krotnie, a fosfatazy alkalicznej 2,5-krotnie przekraczająca górną granicę normy) klirens całkowity leku był zmniejszony o 27%. Docetaksel jest wydalany z kałem i w niewielkich

ilościach z moczem. Około 80% leku jest wydalane w postaci nieaktywnych metabolitów przez przewód pokarmowy w ciągu pierwszych 48 h.

Wskazania

W skojarzeniu z doksorubicyną w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii. W leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii. W raku jajnika z przerzutami, po niepowodzeniu pierwszej chemioterapii oraz kolejnych kursów chemioterapii (w tym wskazaniu niezrejestrowany w Polsce). W niedrobnokomórkowym raku płuca zaawansowanym miejscowo i w uogólnionych postaciach, z uwzględnieniem wznów po leczeniu chemioterapią z cisplatyną. W terapii pierwszego rzutu w raku żołądka. W połączeniu z prednizonem lub prednizolonem u pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami. W połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego u pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Interakcje

Możliwość hamowania metabolizmu docetakselu przez leki, które mogą indukować lub hamować aktywność cytochromu P450-3A, takie jak cyklosporyna, terfenadyna, ketokona-zol, erytromycyna, troleandomycyna - podczas stosowania docetakselu równocześnie z tymi lekami należy zachować szczególną ostrożność. Podczas jednoczesnego stosowania z innymi lekami hamującymi czynność szpiku lub z radioterapią należy zachować szczególną ostrożność. Stosowanie docetakselu w skojarzeniu z doksorubicyną powoduje zwiększenie klirensu docetakselu.

Ewerolimus [18]

Cytostaticum, Immunosuppressivum

ATC: L 01 XE, L 04 AA

(1R,9S,12S,15R,16E,18R,19R,21R,23S,24E,26E,-28E,30S,32S,35R)-1,18-Dihydroksy-12-[(1R)-2-[(1S,3R,4R)-4-(2-hydroksyetyloksy)-3-metoksycykloheksyloJ-l-metyloetylo]-19,30-dimetoksy-15,17,21,23,29,35-heksametylo-11,36-dioksa-4-azatricyklo[30.3.1.04'9]heksatriakonta-16,24,26,28-tetraeno-2,3,10,14,20-pentanon42-0-(2-Hydroksyetylo)rapamycyna

NVP-RAD 001, SDZ-RAD 666, CAS: 159351-69-6

Synonimy: **Everolimusum**

Działanie.

Ewerolimus [40-O-(2-hydroksyetylowa) pochodna rapamycyny] jest lekiem immunosupresyjnym blokującym proliferację limfocytów T i B indukowaną przez cytokiny (głównie IL-2 i IL-15). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek nowotworowych, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Wskazania

Zapobieganie odrzucaniu allogenicznym przeszczepów serca i nerek. Zaawansowane nowotwory.

Interakcje

Ewerolimus oraz cyklosporyna A są metabolizowane przez CYP3A i są substratami glikoproteiny P. Cyklosporyna może zwiększać stężenie ewerolimusu we krwi. Leki mogące hamować lub aktywować CYP3A również mogą wpływać na stężenie i aktywność ewerolimusu. Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne. Nadwrażliwość na ewerolimus lub syrolimus oraz inne pochodne rapamycyny. Nie zaleca się stosowania u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (*C wg skali Childa-Pugha*) oraz w okresie okołoperacyjnym. Cięża (kat. B). Ewerolimus może być stosowany jedynie w wypadku konieczności. Karmienie piersią. Nie zaleca się stosowania. Dzieci. Istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania u dzieci po przeszczepieniu nerki. Działania niepożądane. Obserwowano zaburzenia czynności nerek, zakażenia, leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, niedokrwistość, trombocytopenię. Obserwowano również zwiększenie stężenia cholesterolu i triglicerydów oraz glukozy. Z powodu działania immunosupresyjnego może dochodzić do ciężkiego przebiegu infekcji oraz wystąpienia infekcji oportunistycznych.

Dawkowanie. Ewerolimus podawany jest doustnie w dawce 0,75 mg 2 razy na dobę, jak najszybciej po przeszczepieniu narządu. Zalecane jest podawanie leku w skojarzeniu z cyklosporyną A i kortykosteroidami. U chorych z niewydolnością wątroby (bilirubina > 34 µmol/L, albuminy < 35 g/L, czas protrombinowy wydłużony o ponad 4s) dawka powinna być zmniejszona do 0,375 mg. W raku nerki zaleca się 10 mg raz na dobę. W przypadku zaburzeń czynności wątroby lub działań niepożądanych należy zmniejszyć dawkę do 5 mg na dobę.

Standardowe dawkowanie [19]:

W celu umożliwienia odpowiedniego dawkowania, lek Afinitor jest dostępny w postaci tabletek w dawkach 2,5 mg, 5 mg i 10 mg.

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 przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane

W przypadku wystąpienia poważnych i (lub) niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmniejszenia dawkowania i (lub) tymczasowego przerwania leczenia produktem leczniczym Afinitor. Dostosowanie dawki zazwyczaj nie jest wymagane w przypadku działań niepożądanych 1. stopnia. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, zalecana dawka to 5 mg na dobę i nie może być mniejsza niż 5 mg na dobę.

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Docetaksel [17, 20–23]:

Rak piersi:

Docetaxel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.

W skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.

W połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.

W skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.

Niedrobnokomórkowy rak płuc:

Docetaxel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Docetaxel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.

Rak gruczołu krokowego:

Docetaxel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.

Gruczolakorak żołądka:

Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczolakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczolakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.

Rak głowy i szyi:

Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.

Ewerolimus:

Na podstawie ChPL Afinitor [19]:

Zaawansowany rak piersi z ekspresją receptorów hormonalnych:

Produkt leczniczy Afinitor jest wskazany w leczeniu zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.

Nowotwory neuroendokrynne trzustki:

Afinitor jest wskazany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Rak nerkowokomórkowy:

Afinitor jest wskazany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego).

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Wnioskowanym wskazaniem jest diagnoza wg kodu ICD-10: C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Eksperci nie podali wskazań, do których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego zarówno preparatów zawierających ewerolimus oraz docetaxel wskazania zostały wymienione w sekcji 2.3.1.2.

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.

Ewerolimus (Afinitor)

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”

Rekomendacja nr 16/2014 z dnia 20 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku Afinitor (ewerolimus) w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C75.9, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej

Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.

Uzasadnienie

Brak jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności leczenia ewerolimusem w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9, przy wysokich kosztach podawania tego leku. Według polskich wytycznych klinicznych w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie analogów somatostatyny lub chemioterapię w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu. Ewerolimus jest technologią medyczną o udowodnionej skuteczności terapeutycznej w nowotworach endokrynnych trzustki.

Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie Afinitoru (*ewerolimus*) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9 (nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nie określony).

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne dalsze finansowanie ze środków publicznych terapii Afinitor (*ewerolimus*) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C75.9. Nie odnaleziono jednoznacznych dowodów świadczących o skuteczności leczenia ewerolimusem w ocenianym wskazaniu, przy wysokich kosztach podawania tego leku. Według ekspertów klinicznych finansowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów narządów wydzielania wewnętrznego innych niż zaawansowane nowotwory neuroendokrynne trzustki, nie jest uzasadnione. Zgodnie z polskimi wytycznymi klinicznymi w przedmiotowym wskazaniu zaleca się stosowanie analogów somatostatyny lub chemioterapię w zależności od stopnia zróżnicowania nowotworu. Ewerolimus jest technologią medyczną o udowodnionej skuteczności terapeutycznej w nowotworach endokrynnych trzustki.

Rekomendacja nr 106/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (*ewerolimus*), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (*ewerolimus*), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (*ewerolimus*), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (*ewerolimus*), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że skuteczność kliniczna ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym została dowiedziona, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Ewerolimus wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka technologia jest efektywna kosztowo.

Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (*ewerolimus*), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „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

Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitor (*ewerolimus*), 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 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie ca kowite i niekorzystną efektywność kosztową.

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego *Afinitor* (*ewerolimus*), tabletki 5mg, 30 tabl. kod EAN 5909990711567 oraz *Afinitor* (*ewerolimus*), tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „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).

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stawisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)"</p> <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „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)"</p> <p>Rekomendacja nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r. Prezesa AOTM w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl. kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „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)"</p>	<p>Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia ca kowitego i jakości życia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p> <p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitorem (<i>ewerolimusem</i>), 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 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie ca kowite i niekorzystną efektywność kosztową.</p> <p>Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia ca kowitego i jakości życia.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>	<p><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></p> <p>Prezes Agencji przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie ca kowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>
Docetaksel		
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p> <p>Rekomendacja nr 3/2014 z dnia 7 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C54.8, rozumianego jako wchodzącego w skład programu chemioterapii niestandardowej.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C54.8 (nowotwór złośliwy – zmiana przekraczająca granice trzonu macicy), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Podawanie docetakselu w wymienionym wskazaniu dotyczyło w praktyce kilku chorych w skali roku. Lek może być stosowany przy przeciwwskazaniach do paklitakselu (opinia NCCN).</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie ze środków publicznych terapii obejmującej podanie docetakselu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54.8 jest zasadne. Odnalezione dowody wskazują na porównywalną skuteczność stosowania docetakselu w stosunku do technologii alternatywnych. Lek może być stosowany w przypadku wystąpienia przeciwwskazań do zastosowania paklitakselu. Zastosowanie docetakselu we wnioskowanym wskazaniu w ciągu ostatnich lat jedynie u kilku chorych wskazuje, że terapia jest stosowana z rozwagą.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 67/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opomego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel”</p> <p>Rekomendacja nr 47/2013 z dnia 29 kwietnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej „podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opomego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia „Podanie octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opomego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel” (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie proggu koszt-efektywności.</p> <p><u>Uzasadnienie</u></p> <p>Leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego w II linii jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, obarczone jest jednak znaczną częstością występowania działań niepożądanych. Docelowym modelem finansowania tej technologii medycznej powinien być program lekowy dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta. Ze względu na wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekraczający przyjęty w Polsce próg efektywności kosztowej warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej podania octanu abirateronu we wskazaniu: leczenie opomego na kastrację raka gruczołu krokowego z przerzutami u dorosłych mężczyzn, których choroba postępuje w trakcie lub po chemioterapii zawierającej docetaksel (II linia leczenia po docetaxelu) pod warunkiem uzyskania obniżenia ceny produktu leczniczego do poziomu zapewniającego nieprzekroczenie ustawowego proggu efektywności kosztowej.</p> <p><u>Uzasadnienie rekomendacji</u></p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa, że leczenie chorych z opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego octanem abirateronu w II linii po terapii docetaksem jest technologią o udokumentowanej skuteczności klinicznej, przy jednoczesnej znacznej częstości występowania działań niepożądanych. Eksperti kliniczni podkreślają korzyści wynikające z doustnej drogi podania leku, dzięki czemu nie są generowane koszty związane hospitalizacją pacjenta w tym celu. Mając na uwadze powyższe oraz fakt, że dla tej grupy chorych leczenie alternatywne sprowadza się w większości przypadków do leczenia paliatywnego, zasadne jest finansowanie technologii ze środków publicznych.</p> <p>Jednocześnie Rada Przejrzystości uznała, że docelowo technologia powinna być finansowana w ramach programu lekowego, który będzie dedykowany zdefiniowanej grupie pacjentów z określonym algorytmem monitorowania stanu pacjenta, a warunkiem finansowania technologii w tym wskazaniu jest obniżenie ceny do wartości gwarantujących uzyskanie efektywności kosztowej, gdyż obecnie wskaźnik efektywności kosztowej terapii wielokrotnie przekracza ustawowy próg efektywności kosztowej przyjęty w Polsce.</p>

Numery pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów leczniczych zawierających docetaksel zawarte są w poniższej tabeli.

Tabela 4. Wykaz wszystkich produktów leczniczych zawierających substancję czynną docetaksel dopuszczonych do obrotu na terenie RP.⁷

Nazwa produktu leczniczego	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia
Camitotic	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fio. 1ml	Rp	5909990810987	Actavis Group PTC ehf.	17400
			1 fio. 4 ml	Rp	5909990810994		
			1 fio. 7 ml	Rp	5909990811007		
Docefilm	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/ml	1 fio. 1 ml	Rpz	5909990928187	Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG)	18986
Docefim	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/ 4 ml	1 fio. 1 ml	Rpz	5909990928194	Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG)	18987
Docetaksel Strides	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	40 mg/ml	1 fio. koncentratu (0,5 ml)	Rpz	5909990980307	Strides Arcolab International Limited	20187
			+ 1 fio. z rozp.	Rpz	5909990980383		
			1 fio. koncentratu (2 ml) + 1 fio. z rozp.				
Docetaxel Accord	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml	1 fio. koncentratu + 1 fio. rozp.	Lz	5909990871568	Accord Healthcare Ltd.	18246
Docetaxel Accord	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml	1 fio. koncentratu + 1 fio. rozp.	Lz	5909990871575	Accord Healthcare Ltd.	18247
Docetaxel Hospira	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fio. 2 ml	Lz	5909990786466	Hospira UK Limited	16886
			1 fio. 8 ml	Lz	5909990786473		
			1 fio. 16 ml	Lz	5909990786480		
Docetaxel Lek	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fio. 2 ml	Rpz	5909990924554	Sandoz GmbH	18880
			1 fio. 8 ml	Rpz	5909990924561		
			1 fio. 16 ml	Rpz	5909990996872		
Docetaxel Pfizer	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fio. 2 ml	Lz	5909991030209	Pfizer Europe MA EEIG	20771
			1 fio. 8 ml	Lz	5909991030193		
			1 fio. 13 ml	Lz	5909991030261		
			1 fio. 20 ml	Lz	5909991030186		
			5 fio. 2 ml	Lz	5909991030230		
			5 fio. 8 ml	Lz	5909991030247		
			5 fio. 13 ml	Lz	5909991030278		
5 fio. 20 ml	Lz	5909991030254					
Docetaxel Pharmaki Generics	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml	1 fio. 0,5 ml koncentratu + 1 fio. 1,5 ml rozp.	Rp	5909990932924	Pharmaki Generics Ltd.	19569
Docetaxel Pharmaki Generics	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml	1 fio. 2 ml koncentratu + 1 fio. 6 ml rozp.	Rp	5909990932931	Pharmaki Generics Ltd.	19570
Docetaxel STADA	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml	1 fio. koncentratu + 1 fio. rozp.	Rp	5909990827237	STADA Arzneimittel AG	17789

⁷ Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. W sprawie ogłoszenia urzędowego wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

Nazwa produktu leczniczego	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia
Docetaxel STADA	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml	1 fiol. koncentratu + 1 fiol. rozp.	Rp	5909990827244	STADA Arzneimittel AG	17790
Docetaxel Teva Generics	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	20 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp.	Rpz	5909990959266	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	20037
Docetaxel Teva Generics	proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji	80 mg	1 fiol. proszku + 1 fiol. rozp.	Rpz	5909990959280	Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.	20038
Docetaxel-Ebewe	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji	10 mg/ml	1 fiol. 2 ml 1 fiol. 8 ml 1 fiol. 16 ml	Rp Rp Rp	5909990777006 5909990777020 5909990850280	Ebewe Pharma Ges.m.b.H Nfg. KG	16652
Taxegis	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	20 mg/0,5 ml	1 fiol. 0,5 ml koncentratu + 1 fiol. 1,5 ml rozp.	Rp	5909990863662	Egis Pharmaceuticals PLC	18174
Taxegis	koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji	80 mg/2 ml	1 fiol. 2 ml koncentratu + 1 fiol. 6 ml rozp.	Rp	5909990863679	Egis Pharmaceuticals PLC	18175

Rp – z przepisu lekarza, Rpz – z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania, Lz – stosowane w leczeniu zamkniętym

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu Afinitoru (ewerolimusu)⁸ wyszczególniono w poniższej tabeli.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 03/08/2009

Tabela 5. Stan rejestracji i dopuszczenie do obrotu Afinitoru (ewerolimusu) na terenie UE.

Numer Pozwolenia EU	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Opakowanie bezpośrednie	Wielkość opakowania
EU/1/09/538/001	Afinitor	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/09/538/002	Afinitor	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	60 tabletek
EU/1/09/538/003	Afinitor	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	90 tabletek
EU/1/09/538/004	Afinitor	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/09/538/005	Afinitor	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	60 tabletek
EU/1/09/538/006	Afinitor	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	90 tabletek
EU/1/09/538/007	Afinitor	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	10 tabletek
EU/1/09/538/008	Afinitor	10 mg	Tabletka	Podanie	blister	10 tabletek

8

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001038/human_med_000633.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

				doustne	(alu/PA/alu/PVC)	
EU/1/09/538/009	Afinitor	2,5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/09/538/010	Afinitor	2,5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	90 tabletek

Zgodnie z informacjami dostępnymi na stronie EMA Afinitor od 5 lipca 2007 roku był zakwalifikowany, jako lek sierocy, jednak na wniosek podmiotu odpowiedzialnego został on z listy produktów leczniczych sierocych usunięty.

Substancja *ewerolimus* jest zarejestrowana także na terenie Unii Europejskiej pod nazwą *Votubia*⁹ oraz na terenie RP dodatkowo pod nazwą *Certican*¹⁰ zgodnie z poniższymi wykazami.

Tabela 6. Wykaz pozwoleń do obrotu na terenie EU produktu leczniczego *Votubia*. Źródło: EMA.

Pozwolenia EU Numer	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Opakowanie bezpośrednie	Wielkość opakowania
EU/1/11/710/001	Votubia	2,5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	10 tabletek
EU/1/11/710/002	Votubia	2,5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/11/710/003	Votubia	2,5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek
EU/1/11/710/004	Votubia	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/11/710/005	Votubia	5 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek
EU/1/11/710/006	Votubia	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/11/710/007	Votubia	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek
EU/1/11/710/008	Votubia	10 mg	Tabletka	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	10 tabletek
EU/1/11/710/009	Votubia	2 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	10 tabletek
EU/1/11/710/010	Votubia	2 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/11/710/011	Votubia	2 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek
EU/1/11/710/012	Votubia	3 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek

⁹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002311/WC500112241.pdf

¹⁰ DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.15 ogłoszony: 2013-04-12 – Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013r. w sprawie ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Pozwolenia EU Numer	Nazwa (własna)	Moc	Postać farmaceutyczna	Droga podania	Opakowanie bezpośrednie	Wielkość opakowania
EU/1/11/710/013	Votubia	3 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek
EU/1/11/710/014	Votubia	5 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	30 tabletek
EU/1/11/710/015	Votubia	5 mg	Tabletka do sporządzania zawiesiny doustnej	Podanie doustne	blister (alu/PA/alu/PVC)	100 tabletek

Tabela 7. Wykaz produktu leczniczego Certican dopuszczonego do obrotu na terenie RP.¹¹

Nazwa produktu leczniczego	Skład	Postać farmaceutyczna	Dawka	Wielkość opakowania	Kat. dost.	Kod EAN	Podmiot odpowiedzialny	Numer pozwolenia
Certican tabletki	Everolimusum	tabletki	0,25 mg	60 tabl. 100 tabl.	Rp Rp	5909990211654 5909990211661	Novartis Pharma GmbH 11215 Novartis Pharma GmbH	11215
Certican tabletki	Everolimusum	tabletki	0,5 mg	60 tabl. 100 tabl.	Rp Rp	5909990211357 5909990211364	Novartis Pharma GmbH 11214 Novartis Pharma GmbH	11214
Certican tabletki	Everolimusum	tabletki	0,75 mg	60 tabl. 100 tabl.	Rp Rp	5909990211845 5909990211852	Novartis Pharma GmbH 11226 Novartis Pharma GmbH	11226
Certican tabletki	Everolimusum	tabletki	1 mg	60 tabl.	Rp	5909990211869	Novartis Pharma GmbH 11227 Novartis Pharma GmbH	11227


Rp – na receptę

¹¹ Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 12 kwietnia 2013 r. W sprawie ogłoszenia urzędowego wykazu produktów leczniczych dopuszczonych do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej.

2.3.2. Komparatory

Na podstawie opinii ekspertów oraz literatury poświęconej leczeniu nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, najczęściej wykorzystywanymi substancjami są 5-FU (pięć-fluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, taksany- paklitaksel, a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego każdej z linii leczenia. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE (ifosfamidum, vincristinum, actinomycinum, carboplatinum, epirubicinum, and etoposidum), topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków).

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C80 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
	Chemioterapia: cisplatyną, 5FU, ADM (doksorubicyna), paklitaksel, karboplatyna, gemcytabina	Paklitaksel	Koszt terapii paklitakselem i docetakselem jest zbliżony	<i>Brak pojedynczej technologii zwykle stosowana jest empiryczna chemioterapia</i>	Paklitaksel, karboplatyna, cisplatyną, gemcytabina, 5FU
dr hab. Beata Zalewska-Szewczyk	Inne programy chemioterapii II lub III linii. Wskazana literatura: 1. Rac borska A, Biliska K, Drabko K, Chaber R, Pogorzala M, Wyrobek E, POłczyńska K, Rogowska E, Rodriguez-Galindo C, Woźniak W. Vincristine, irinotecan and temozolomide in patients with relapsed and refractory Ewing sarcoma. <i>Pediatr Blood and Cancer</i> 2013, 10, 1621-5 2. Gosienqfiao Y, Reichel J, Walterhouse D. What is new in rhabdomyosarcoma management in children?. <i>Paediatr Drugs</i> 2012, 14, 389-400 3. Raney B, Huh W, Hawkins D, Hayes-Jordan A, Million L, Rodeberg D, Teot L, Anderson J, Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group, Arcadia CA. Outcome of patients with localized orbital sarcoma who relapsed following treatment of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Protocols-III and _IV: a report from the Children's Oncology Group. <i>Pediatr Blood and Cancer</i> 2013, 60, 3, 371-6 4. Casanova M, Ferrari A. Pharmacotherapy for pediatric soft-tissue sarcomas. <i>Expert Opin Pharmacother</i> 2011, 12, 517-31	Inne programy chemioterapii	W przypadku opisanych wskazań dla docetakselu (nawrotowe i oporne na leczenia mięsaki), ze względu na możliwe działania niepożądane, koszty leczenia nie będą w istotny sposób różniły się między poszczególnymi rodzajami chemioterapii	W odniesieniu do nawrotowych lub opornych mięsaków stosowana jest chemioterapia II linii, jak CEVAIE, topotecan, irinotekan.	W odniesieniu do nawrotowych lub opornych mięsaków stosowana jest chemioterapia II linii, jak CEVAIE, topotecan, irinotekan.

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

Dotychczas AOTM przeprowadziła dwie oceny, które wiązały się merytorycznie z dokonywaną przez analityka oceną. Oceny te dotyczyły m.in. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji przy wykorzystaniu produktu leczniczego DOTATATE-177Lu oraz kapecytabiny.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1. [24]

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1.

Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.

Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby. Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym. Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.

W przypadku kapecytabiny Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C80. [25]

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80.

Rozpatrywane rozpoznanie obejmuje różne, rozsiane nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących skuteczność kapecytabiny. W związku z tym finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 9 ekspertów. 7 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania docetakselu we wskazaniu: C80.



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
	Uzasadnione praktyką kliniczną i zaleceniami międzynarodowymi	—	Cytostatyk o szerokim profilu aktywności. Wykorzystuje aktywność w rakach płaskonabłonkowych niezależnie od punktu wyjścia - finansowanie wskazane.
dr hab. Beata Zalewska- Szewczyk	Docetaksel – wykazuje skuteczność w leczeniu nawrotowych lub opornych nowotworów litych wieku dziecięcego, a więc w sytuacji niepowodzenia leczenia pierwszej linii. Opublikowane dane dotyczą następujących guzów: hepatoblastoma, mięsaki tkanek miękkich, guzy kości (mięsaki kościopochodny, guz Ewinga). W leczeniu tych nowotworów stosowano skojarzenia docetakselu z innymi cytostatykami, np. gemcytabiną lub cisplatyną. W każdym przypadku, po niepowodzeniu leczenia pierwszej linii, rokowanie w przypadku tych guzów jest niekorzystne. Zastosowanie skojarzenia docetakselu z gemcytabiną pozwalało u znaczącej części pacjentów na zmniejszenie rozmiarów guza, a nawet umożliwiło resekcję chirurgiczną. Z uwagi na zmniejszenie dolegliwości stanowiło również dobrą opcję paliatywną, poprawiając jakość życia pacjentów. Skojarzenie tych dwóch leków było skuteczniejsze, niż monoterapia, było również dość dobrze tolerowane	Dostępne opracowania dotyczą małych grup pacjentów, głównie z uwagi na fakt, że docetaksel stosowany jest w leczeniu opornych lub nawrotowych nowotworów, a więc po niepowodzeniu leczenia pierwszej lub nawet drugiej linii.	W mojej opinii docetaksel jest lekiem skutecznym w leczeniu nawrotowych i opornych na leczenie guzów litych u dzieci, a zwłaszcza mięsaków. Dlatego też uważam, że lek ten powinien być nadal dostępny w ramach świadczeń gwarantowanych.

Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania ewerolimusu (Afinitoru) we wskazaniu: C80.

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
	Brak danych klinicznych	Brak danych - rekomendacja negatywna	Substancja o sprecyzowanej (celowanej) aktywności – powinna być wyłącznie stosowana w nowotworach o ustalonym punkcie wyjścia.
dr hab. Beata Zalewska- Szewczyk	Istnieją teoretyczne przesłanki, że zahamowanie szlaku metabolicznego mTOR może przyczynić się do poprawy wyników leczenia złośliwych guzów, wywodzących się z osłonek nerwów obwodowych (malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST). Jest to rzadki mięsak, nie wykazujący jak dotychczas wrażliwości na chemioterapię, jedyną możliwą opcję terapeutyczną	Brak danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania ewerolimusu – dostępne są badania przeprowadzone na liniach komórkowych, lub też badania I fazy, zwłaszcza w odniesieniu do raka wątrobowokomórkowego	Brak jest obiektywnych danych na skuteczność zastosowania ewerolimusu w leczeniu innych nowotworów litych poza podwyższiłkowymi gwiazdziakami olbrzymiokomórkowymi w przebiegu stwardnienia guzowatego. Niezwykle istotne byłoby potwierdzenie skuteczności zastosowania ewerolimusu w leczeniu zaawansowanych MPNST, jednak

stanowi zabieg chirurgiczny. W przypadku guzów zaawansowanych rokowanie jest złe.

Prowadzone są badania I fazy w zastosowaniu ewerolimusu w leczeniu zaawansowanej postaci raka wątrobowokomórkowego

wymaga to potwierdzenia w badaniach klinicznych. W mojej opinii nie ma w chwili obecnej uzasadnienia do wprowadzania ewerolimusu jako leku w leczeniu guzów litych u dzieci w ramach finansowania ze środków publicznych.

Wskazanie takie widzę natomiast, jeśli opisane guzy dotyczą pacjentów ze stwardnieniem guzowatym

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

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

a także polskich organizacji zajmujących się tematyką onkologiczną:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Polska Unia Onkologii

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej. Łącznie odnaleziono 4 zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, gdzie wyłącznie w 2 publikacjach wymieniony został docetaksel jako jeden z leków wchodzących w skład schematu chemioterapeutycznego. Nie odnaleziono rekomendacji dot. bezpośrednio pacjentów pediatrycznych. Odnaleziono jedną rekomendację dot. leczenia we wskazaniu C80 przy użyciu ewerolimusu.

NCCN 2014 [26]

Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej (*Cancer of Unknown Primary - CUP*) – styczeń 2014

Autorzy rekomendacji podkreślają, że przeprowadzone przeglądy systematyczne nie wskazują na konkretny schemat chemioterapeutyczny, który wyróżnia się skutecznością w leczeniu nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia szczególnie w przypadku pacjentów o niepomyślnym rokowaniu. Opisanie rekomendacje kliniczne ograniczają się do grupy pacjentów, u których określono histopatologicznie rodzaj nowotworu, co prezentują poniższe tabele, oraz pacjentów, których stan ogólny wg. skali ECOG został określony 1-2 (potwierdzone objawy) lub PS 0 (objawy niepotwierdzone). Inne schematy leczenia, oprócz wymienionych poniżej, mogą zostać wzięte pod uwagę, ze względu na pochodzenie tkanki nowotworowej.

W przypadku możliwego różnicowania CUP jako gruczolakoraka autorzy wytycznych przytaczają schematy, których jednym ze składników jest docetaksel: karboplatyna z docetakselem oraz gemcytabina z docetakselem. Greco i wsp. wskazują na skuteczne zastosowanie docetakselu w połączeniu z cisplatyną lub karboplatyną. Odpowiedź na leczenie została zaobserwowana wśród 26% pacjentów leczonych docetakselem oraz cisplatyną, z medianą przeżycia 8 miesięcy oraz odsetkiem jednorocznego przeżycia wynoszącym 42%. Wśród pacjentów otrzymujących docetaksel oraz karboplatynę odsetek odpowiedzi wynosił 22%, mediana czasu przeżycia 8 miesięcy, odsetek jednorocznego przeżycia 29%. Docetaksel w połączeniu z karboplatyną był lepiej tolerowany niż docetaksel w połączeniu z cisplatyną.

W raporcie *Hellenic Cooperative Oncology Group* na podstawie badania II fazy 1-godzinne leczenie z docetakselem oraz karboplatyną co 3 tygodnie zostało określone jako skuteczne oraz bezpieczne w leczeniu paliatywnym pacjentów o stanie ogólnym wg ECOG w zakresie 0-2. Mediana czasu bez progresji wynosiła 5,5 miesiąca, czas przeżycia wynosił 16,2 miesięcy. Przeżycie było dłuższe wśród pacjentów o obniżonym ryzyku (23 miesiące względem 5 miesięcy przeżycia u pacjentów z przerzutami trzewnymi).

Pouessel i wsp. (2004) przeprowadzili badania w oparciu o schemat nie zawierający cisplatyny. Gemcytabina oraz docetaksel zostały uznane za dobrze tolerowane i efektywne w leczeniu pierwszej linii. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 40%, mediana czasu przeżycia 10 miesięcy.

W przypadku histopatologicznie potwierdzonej zmiany nowotworowej jako nowotwór kolczystokomórkowy schematy chemioterapeutyczne zawierające docetaksel zostały także włączone do rekomendowanych terapii. Połączenie karboplatyny oraz docetakselu zostało poddane ocenie skuteczności w leczeniu nowotworów głowy i szyi oraz drobnokomórkowego nowotworu płuc, jednak schemat ten poddano także ocenie w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej w badaniu II fazy na grupie 47 pacjentów. Odsetek odpowiedzi wyniósł 32%, a mediana przeżycia 16,2 miesięcy – Pentheroudatis i wsp. 2008.

Podkreślono skuteczność docetakselu wraz z cisplatyną w leczeniu nowotworów drobnokomórkowych płuc, przelyku oraz żołądka, która może mieć także zastosowanie w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji, jak opisano w badaniu Mukai i wsp. 2010. Autorzy tego badania wskazują na osiągniętą medianę przeżycia wynoszącą 11,8 miesięcy, odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 65,1%. Wśród dwóch pacjentów zidentyfikowano nowotwór kolczystokomórkowy z częściową odpowiedzią na leczenie.

Autorzy rekomendacji wskazują także na badania w oparciu o cisplatynę, docetaksel oraz 5-FU. Wymieniono szereg badań, których skuteczność leczenia została wymieniona w terapii nowotworów szyi i głowy, żołądka oraz przelyku. Wspomniany schemat chemioterapii, może także być skuteczny w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Przytoczono badanie Posner i wsp. 2007 (badanie III fazy) gdzie poddano ocenie 501 pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie nowotworem kolczystokomórkowym. Ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie wynosił 72% i 64% w grupach leczonych 5-FU i cisplatyną odpowiednio z docetakselem oraz bez docetakselu (ramię 3 lekowe i ramię 2-lekowe).

W opisanych rekomendacjach nie wymieniono leków zawierających ewerolimus. Poniższe tabele zawierają podsumowanie wszystkich rekomendowanych schematów chemioterapeutycznych w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej, które zostały histopatologicznie potwierdzone jako gruczolakorak oraz rak kolczystokomórkowy.

Tabela 11. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w przypadku nowotworu złośliwego o nieokreślonej lokalizacji w rozpoznaniu histopatologicznym zidentyfikowanym jako gruczolakorak.

Paclitaksel	200 mg/m ² /3h i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Paklitaksel	200 mg/m ² /1h i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6
Etopozyd	50 mg/dz. p.o. zamiennie z 100 mg/dz. p.o. - dni 1-10 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Docetaksel	65 mg/m ² i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Gemcytabina	1250 mg/m ² i.v. - dzień 1 i 8
Cisplatyna	100 mg/m ² i.v. - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Gemcytabina	1000 mg/m ² i.v. - dzień 1 i 8
Docetaxel	75 mg/m ² i.v. - dzień 8 Powtarzać co 3 tygodnie
mFOLFOX6	Oksaliplatyna 85 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1 Leukoworyna 400 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1 5-FU 400 mg/m ² i.v. w bolusie - dzień 1 następnie 1200 mg/m ² /dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m ² przez 46-48h) wlew dożylny Powtarzać cykl co 2 tygodnie
CapeOX	Oksaliplatyna 130 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1

Kapecytabina 850-1000 mg/m² dwa razy dziennie p.o. przez 14 dni
Powtarzać cykl co 3 tygodnie

Tabela 12. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w przypadku nowotworu złośliwego o nieokreślonej lokalizacji w rozpoznaniu histopatologicznym zidentyfikowanym jako rak kolczystokomórkowy.

Paclitaksel	200 mg/m ² /3h i.v. – dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6 – dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Cisplatyna	100 mg/m ² i.v. – dzień 1
Gemcytabina	1250 mg/m ² i.v. – dzień 1 i 8 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
mFOLFOX6	Oksaliplatyna 85 mg/m ² i.v. przez 2h – dzień 1 Leukoworyna 400 mg/m ² i.v. przez 2h – dzień 1 5-FU 400 mg/m ² i.v. w bolusie – dzień 1 następnie 1200 mg/m ² /dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m ² przez 46-48h) wlew dożylny Powtarzać cykl co 2 tygodnie
Docetaxel	75 mg/m ² i.v. – dzień 1
Cisplatin	75 mg/m ² i.v. – dzień 1
5-FU	750 mg/m ² i.v. w infuzji – dni 1-15 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Paklitaksel	175 mg/m ² i.v. – dzień 1
Cisplatyna	60 mg/m ² i.v. – dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Docetaksel	75 mg/m ² i.v. – dzień 1
Karboplatyna	AUC = 5 – dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Docetaksel	60 mg/m ² i.v. – dzień 1
Cisplatyna	80 mg/m ² i.v. – dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Cisplatyna	20 mg/m ² i.v. – dni 1-5
Fluorouracyl	700 mg/m ² w infuzji 24-godzinnej dni 1-5 Powtarzać co 4 tygodnie

ESMO 2010 [27, 28]

Wytyczne praktyki klinicznej: Nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Medycznej - diagnostyka, leczenie i katamneza.

Wśród schematów chemioterapeutycznych w leczeniu paliatywnym jedną z substancji jest docetaksel. Poniższa tabela prezentuje rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w leczeniu paliatywnym o niskiej toksyczności dla pacjentów niskiego ryzyka:

Tabela 13. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w leczeniu paliatywnym o niskiej toksyczności dla pacjentów niskiego ryzyka [28].

Chemioterapia (mg/m ²)	Czas podania	Interwał	Uwagi
Cisplatyna 60–75	dzień 1	co 3 tygodnie	pacjenci w dobrej kondycji, prawidłowo nawodnieni
Gemcytabina 1000	dzień 1-8		

Cisplatyna 75/etopoksyd 100	dni 1-3	``	Pacjenci ze zidentyfikowanych nowotworem o charakterze neuroendokrynnym, prawidłowo nawodnieni ogólnie dobrej kondycji
Paklitaksel 175/karboplatyna AUC 5	dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność
docetaksel 75/karboplatyna AUC 5	``	``	``
irynotekan 160/oksalipatyna 80	``	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność i możliwe biegunki
Doustnie kapecytabina 2000 +/- oksalipatyna 85-130	dni 1-14 dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, możliwość wystąpienia neurotoksyczności oraz biegunek

Ponadto, Fizazi i wsp. (2010) [27] wymieniają zastosowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zmiany jako nowotwór neuroendokrynnny. Poniższa tabela przedstawia zestawienie leczenia w przypadku potwierdzenia histologicznego zmiany nowotworowej.

Tabela 14. Terapia pacjentów o dobrej prognoście w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej.

Podtyp nowotworu (potwierdzenie histopatologiczne)	Proponowane leczenie	Ekwiwalentna zmiana odpowiadająca rozpoznaniu histopatologicznemu
Słabo zróżnicowane nowotwory neuroendokrynnne o nieznanym zmianie pierwotnej	Związki platyny + etopozyd	Słabo zróżnicowany nowotwór neuroendokrynnny z określoną zmianą pierwotną
Dobrze zróżnicowane nowotwory neuroendokrynnne o nieznanym zmianie pierwotnej	Analogi somatostatyny, streptozocyna + 5-fluorouracyl, ewerolimus	
Otrzewnowy gruczolakorak brodawkowaty potwierdzony serologicznie (kobiety)	Chirurgiczne zmniejszenie rozmiaru po którym następuje podanie chemioterapii opartej o związki platyny oraz taksany.	Rak jajnika
Wyodrębnione przerzuty do węzłów chłonnych pachowych (kobiety)	Chirurgiczne usunięcie węzła, mastektomia lub radioterapia sutka, oraz chemioterapia adjuwantowa.	Rak sutka (50-70% przypadków po przeprowadzeniu NMR)
Rak kolczystokomórkowy włączając przerzuty do węzłów nadobojczykowych	Chirurgiczna interwencja w obrębie szyi i/lub radioterapia okolicy głowy i szyi. W zaawansowanych zmianach chemioterapia oparta o związki platyny lub chemoradioterapia.	Rak kolczystokomórkowy głowy i szyi
Jednolity przerzut o nieznanym zmianie pierwotnej	Resekcja i/lub radioterapia +/- chemioterapia	Pojedynczy przerzut
Przerzuty rozsiane do kości z ekspresją PSA w teście IHC (immunohistochemia)	Leczenie celem ustabilizowania poziomu androgenów +/- radioterapia	Rak prostaty
Przerzuty do śródpiersia	Chemioterapia oparta o związki platyny	Pozagonadalny guz zarodkowy

ENETS – Pavel i wsp. 2012 [29]

Wytyczne praktyki klinicznej ENETS (Europejskiego Towarzystwa Nowotworów Neuroendokrynych) leczenie pacjentów z przerzutami do wątroby lub innych lokalizacji nowotworów neuroendokrynych z przewodu pokarmowego oraz o nieokreślonej lokalizacji.

Konsensus ekspertów na podstawie literatury medycznej. Nie opisano metody wyszukiwania literatury ani metodyki opracowania konsensusu. Opracowanie zostało stworzone podczas konferencji w 2011 roku – *Consensus Conference on the 2011 Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Tumors: An Update*. Publikacja została włączona, ze względu na bardzo bogate piśmiennictwo w omawianej dziedzinie.

Ewerolimus został wymieniony w leczeniu nowotworów neuroendokrynych dających przerzuty do wątroby, aczkolwiek głównie przy zidentyfikowanym punkcie wyjścia – trzustki. W zakresie rekomendacji wskazano na ewerolimus w leczeniu guzów insulinowych (*insulinoma*).

W przypadku nowotworów o nieokreślonej lokalizacji, autorzy przytaczają publikację (Pavel i wsp. 2012; badanie RADIANT-2; badanie kliniczne III fazy z placebo), gdzie poddano leczeniu pacjentów cierpiących na nowotwór neuroendokryny ewerolimusem (+oktreotyd). W grupie pacjentów punktem wyjścia zmiany był środkowy odcinek przewodu pokarmowego, ale także płuca, trzustka, jelito grube, a także nowotwory bez określenia punktu wyjścia. Badanie wykazało, że mediana czasu przeżycia bez progresji w grupie ewerolimusem 16,4 miesiący vs 11,3 miesiący w grupie placebo. Autorzy zwracają uwagę na potencjalne wykorzystanie schematu zawierającego ewerolimus. Mając na względzie ograniczony zakres możliwości terapii antyproliferacyjnej nowotworów neuroendokrynych pochodzenia jelitowego, zastosowanie ewerolimusu może zostać wzięte pod uwagę, jako opcja terapeutyczna w postępujących zmianach neuroendokrynych w przypadku, gdy pozostałe dostępne metody zawiodą.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu uzyskania informacji nt. rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych docetakselu i ewerolimusu we wskazaniu C80 przeprowadzono wyszukiwania w dniach 14-15 lutego, na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji we wskazaniach pozarejestacyjnych.

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

Nie odnaleziono informacji dot. rekomendacji finansowania ze środków publicznych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 15. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja						Uwagi
			Pozytywna		Lek wymieniany w badaniach		Negatywna		
			E	D	E	D	E	D	
Rekomendacje kliniczne	Polska	PUO 2013			✓				
	USA	NCCN 2014 [26]			✓				Wyłącznie rekomendacje dot. docetakselu w rozpoznaniu gruczolakoraków oraz raków kolczystokomórkowych.
	Europa	ESMO 2010 [27, 28]			✓	✓			Rekomendacje w przypadku leczenia paliatywnego. Zastosowanie ewerolimusu wyłącznie wśród pacjentów z potwierdzonym histopatologicznie guzem neuroendokrynnym.
	USA	NGC 2013 [30]							Brak informacji nt. chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu. Ogólne zasady dot. leczenia chemioterapeutycznego.
	UK	NICE 2010 [31]							Brak informacji nt. chemioterapii z wykorzystaniem docetakselu. Ogólne zasady dot. leczenia chemioterapeutycznego.
	Europa	ENETS 2012 [29]			✓				Ewerolimus wskazany w leczeniu guzów insulinowych, autorzy podkreślają potencjalne wykorzystanie tej substancji w leczeniu guzów o punkcie wyjścia po za trzustką.

E – ewerolimus; D – docetaksel

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 16. Zestawienie produktów leczniczych zawierających ewerolimus (Afinitor) oraz docetaxel refundowanych na terenie RP¹².

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ewerolimus	Afinitor, tabl., 5 mg	30 tabl.	5909990711567	12088,44	12692,86	12692,86	bp	0
	Afinitor, tabl., 10 mg	30 tabl.	5909990711598	16159,18	16967,14	16967,14	„	0
Docetaxel	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	228,42	239,84	226,8	„	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994	857,84	900,73	900,73	„	0
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007	2247,7	2360,09	1587,6	„	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006	246,02	258,32	226,8	„	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020	997,27	1047,13	907,2	„	0
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280	1053,97	1106,67	1106,67	„	0
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990994557	59,4	62,37	62,37	„	0
Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990994564	226,8	238,14	238,14	„	0	

¹² 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.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601	453,6	476,28	476,28	..	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990786466	64,8	68,04	68,04	..	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 8 ml	5909990786473	259,2	272,16	272,16	..	0
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. á 16 ml	5909990786480	486	510,3	510,3	..	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fiolka po 4 ml	5909990994328	864	907,2	907,2	..	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fio ka po 6ml	5909990994342	1296	1360,8	1360,8	..	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fio ka po 8ml	5909990994359	1728	1814,4	1814,4	..	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fiolka po 9 ml	5909990994366	1944	2041,2	2041,2	..	0
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiolka po 1 ml	5909991030001	216	226,8	226,8	..	0
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fiol. 0,5 ml + 1 fiol. rozp. 1,5 ml	5909990744688	70,92	74,47	74,47	..	0
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fiol. a 2 ml +1fiol. rozp. a 6 ml	5909990744695	283,69	297,87	297,87	..	0

bp - bezpłatnie

Dnia 30 stycznia 2014 r. zwrócono się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia pismem AOTM-OT-431-1(2)/PJ/2014, z wyznaczonym terminem odpowiedzi na 21 lutego 2014 r., z prośbą o udostępnienie liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: C80 celem zidentyfikowania komparatorów aktualnie refundowanych przez płatnika oraz kosztów leczenia w latach 2011-2013. W dniu 20 lutego 2014 r. zweryfikowano stan odpowiedzi NFZ na rzeczone pismo drogą telefoniczną, a następnie przesłano ponownie (e-mail) kopię pisma. Dnia 26 lutego 2014 r. wysłano ponowną prośbę (znak pisma AOTM-OT-431-1(18)/PJ/2014) o udostępnienie ww. danych. Dane zostały przekazane dnia 04.03.2014r.

Tabela 17. Liczba pacjentów poddanych leczeniu ewerolimusem bądź docetaksem z rozpoznaniem C80 leczonych w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2011-2013 (do listopada).

Rok	Nazwa produktu	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	Średnia cena za jednostkę miary
2013	DOCETAXELUM - MG (pozajelitowo)	2	1198,5	173,15	6,92
2013	EVEROLIMUS - MG (doustnie)	1	85643,65	600,00	142,74

Źródło: korespondencja z NFZ

Uwaga analityka AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest informacji dotyczącej długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę wydaną na terapię w programie chemioterapii niestandardowej. Zgodnie z informacją przekazaną przez Prezesa NFZ struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w przedziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej podana w tabeli jest wielkością wyliczoną.

Nie jest znana dokładna treść wniosku, dlatego też nie można określić czy zmiana nowotworowa została potwierdzona histopatologicznie i czy występowały inne dodatkowe przesłanki kliniczne do zastosowania terapii zawierającą docetaksel lub ewerolimus. Ponadto, nie można także stwierdzić, czy użycie docetakselu bądź ewerolimusu polegało na włączeniu ich do schematu leczenia czy też zastosowano je w monoterapii.

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

Na podstawie opinii ekspertów oraz literatury poświęconej leczeniu nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, najczęściej wykorzystywanymi substancjami są 5-FU (pięć-fluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, taksany- paklitaksel, a także gemcytabina, karboplatyna oraz dokсорubicyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego każdej z linii leczenia. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE, topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków).

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 04.03.2014r., znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0073/W/06534/TC w rozpoznaniu C80 w ramach zakresów chemioterapii oraz programu chemioterapii niestandardowej są finansowane substancje przedstawione w poniższych tabelach.

Tabela 18. Zestawienie kosztów poniesionych przez płatnika we wskazaniu C80 w ramach zakresów chemioterapii w latach 2011-2013(styczeń-listopad). Opracowano na podstawie korespondencji z NFZ.

Rok	NAZWA PRODUKTU JEDNOSTKOWEGO	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	Średnia cena za 1 jednostkę miary
1	2	3	4	5	6 = 5/4
2011	ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	6	2 327,13	7 435,499	0,31
2011	CALCII FOLINIAS -P - POZAJELITOWO - 1MG	10	2 348,00	9 214,000	0,31
2011	CAPECITABINUM -O - DOUSTNIE - 1 MG	1	2 348,00	98 000,000	0,03
2011	CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	34	18 160,17	35 400,000	0,51
2011	CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	110	34 125,47	34 436,540	0,99

Rok	NAZWA PRODUKTU JEDNOSTKOWEGO	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	Średnia cena za 1 jednostkę miary
1	2	3	4	5	6 = 5/4
2011	CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	26	1 985,00	49 625,000	0,04
2011	DACARBAZINUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	4	1 819,80	16 850,000	0,11
2011	DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)-0,001 MG	8	52 500,00	7 000,000	7,50
2011	DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	506,09	130,000	3,89
2011	DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) -1 MG	28	5 558,53	5 620,600	0,99
2011	EPIRUBICINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	4	5 061,20	1 119,000	4,52
2011	ERYTHROPOIETINUM - P - POZAJELITOWO 1000 J.M.	2	8 099,70	210,000	38,57
2011	ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	44	8 937,20	52 572,060	0,17
2011	FILGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 J.M.	11	12 285,85	2 256,000	5,45
2011	FLUOROURACILUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	43	8 047,34	502 973,500	0,02
2011	GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	37	155 863,10	215 280,500	0,72
2011	IFOSFAMIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	.2	2 923,59	888 595,000	0,03
2011	LENOGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 I.U.	7	4 571,51	1 072,400	4,26
2011	MESNUM - P - POZAJELITOWO	3	706,20	64 200,000	0,01
2011	METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	3	104,47	1 055,000	0,10
2011	OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO - 20 MG	5	33 145,28	8,000	4 143,16
2011	OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO - 30 MG	11	162 003,20	32,000	5 062,60
2011	ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE 1 MG	7	146,88	136,000	1,08
2011	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	137	4 327,44	11 388,000	0,38
2011	OXALIPLATIN - P - POZAJELITOWO 1 MG	3	758,40	758,400	1,00
2011	PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	37	40 236,62	22 848,790	1,76
2011	PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	11 399,97	18,000	633,33
2011	PERMETREXED - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	42 863,20	4 800,000	8,93
2011	VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	115,02	4,000	28,76
2011	VINORELBINUM - O - DOUSTNIE 1 MG	1	1 916,64	180,000	10,65
2011	VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	4	2 729,42	335,600	8,13
2012	ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)- 1 MG	1	285,42	912,008	0,31
2012	ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	3	238,45	794,084	0,30
2012	BLEOMYCIN SULPHATE - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	70,29	15,000	4,69
2012	CALCII FOLINIAS -P - POZAJELITOWO - 1MG	5	102,57	445,000	0,23
2012	CAPECITABINUM -O - DOUSTNIE - 1 MG	1	1 274,00	49 000,000	0,03
2012	CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	28	16 561,70	43 323,000	0,38
2012	CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	71	16 952,33	19 195,350	0,88
2012	CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	16	1 359,31	30 965,000	0,04
2012	DACARBAZINUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	1	64,80	600,000	0,11
2012	DARBEPOETIN ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL)-0,001 MG	3	11 250,00	1 500,000	7,50

Rok	NAZWA PRODUKTU JEDNOSTKOWEGO	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	Średnia cena za 1 jednostkę miary
1	2	3	4	5	6 = 5/4
2012	DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO 0,001 MG	2	6 880,10	1 000,000	6,88
2012	DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	2 817,15	1 304,251	2,16
2012	DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) -1 MG	23	3 470,57	3 823,000	0,91
2012	DOXORUBICINUM Z IMPORTU DOCELOWEGO - P - POZAJELITOWO -1 MG	1	133,20	90,000	1,48
2012	EPOETINUM BETA - P - POZAJELITOWO 1000 J.M.	1	462,24	30,000	15,41
2012	ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	12	2 520,04	14 030,290	0,18
2012	FILGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 J.M.	10	4 317,78	864,000	5,00
2012	FLUOROURACILUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	18	1 786,26	115 031,400	0,02
2012	GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	31	127 959,40	223 877,000	0,57
2012	INTERFERON ALFA - P - POZAJELITOWO 1000000 I.U.	1	7 200,00	180,000	40,00
2012	IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	165,87	318,600	0,52
2012	LANREOTIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	3 856,93	90,000	42,85
2012	LENOGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 I.U.	1	143,23	33,600	4,26
2012	METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	3	46,28	485,000	0,10
2012	OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	5	84 080,19	490,000	171,59
2012	OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO 30 MG	5	55 688,60	11,000	5 062,60
2012	ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE 1 MG	1	4,12	8,000	0,52
2012	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	107	1 787,29	5 906,000	0,30
2012	OXALIPLATIN - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	387,60	387,600	1,00
2012	PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	30	28 737,51	24 812,980	1,16
2012	PEGFILGRASTIM - P - POZAJELITOWO 1 MG	3	22 799,94	36,000	633,33
2012	PEGFILGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	3 033,57	6,000	505,60
2012	PROCARBAZINUM - O - DOUSTNIE 1 MG	1	317,52	31,752	10,00
2012	VINBLASTINUM - P - POZAJELITOWO	1	54,73	10,000	5,47
2012	VINCRISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO	1	93,20	4,000	23,30
2012	VINCRISTINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	115,02	4,000	28,76
2012	VINORELBINUM -O - DOUSTNIE 1 MG	4	11 285,88	1 060,000	10,65
2012	VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	234,56	140,000	1,68
2013	ACIDIUM LEVOFOLINICUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	6	881,45	2 955,699	0,30
2013	BENDAMUSTINUM HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	2 280,44	166,000	13,74
2013	BLEOMYCIN SULFAS - P - POZAJELITOWO 1 MG	3	4 518,61	660,000	6,85
2013	CALCII FOLINIAS -P - POZAJELITOWO - 1MG	3	1 768,85	9 921,000	0,18
2013	CARBOPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	32	8 839,36	36 766,270	0,24
2013	CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	47	10 079,08	13 961,540	0,72
2013	CYCLOPHOSPHAMIDUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	5	680,14	12 000,000	0,06
2013	DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO 0,001 MG	2	7 212,00	1 000,000	7,21

Rok	NAZWA PRODUKTU JEDNOSTKOWEGO	Liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	Średnia cena za 1 jednostkę miary
1	2	3	4	5	6 = 5/4
2013	DOCETAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	2 122,40	982,598	2,16
2013	DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) -1 MG	11	1 387,50	1 919,002	0,72
2013	EPIRUBICINI HYDROCHLORIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	450,21	169,500	2,66
2013	EPOETINUM BETA - P - POZAJELITOWO 1000 J.M.	2	915,84	60,000	15,26
2013	ETOPOSIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	14	4 452,88	19 741,720	0,23
2013	FILGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 J.M.	15	9 128,15	2 856,000	3,20
2013	FLUOROURACILUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	14	2 511,84	166 535,400	0,02
2013	GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	41	14 555,77	223 997,300	0,06
2013	INTERFERON ALFA-2B - P - POZAJELITOWO 1000000 I.U.	1	1 208,36	72,000	16,78
2013	LANREOTIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	11 235,59	270,000	41,61
2013	LENOGRASTINUM - P - POZAJELITOWO 1000000 I.U.	2	683,85	201,600	3,39
2013	MESNUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	1	24,55	720,000	0,03
2013	METHOTREXATUM - P - POZAJELITOWO - 1 MG	1	9,45	118,000	0,08
2013	OCTREOTIDUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	7	117 419,70	690,000	170,17
2013	ONDANSETRONUM - O - DOUSTNIE 1 MG	1	2,87	16,000	0,18
2013	ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	103	951,74	5 421,000	0,18
2013	OXALIPLATINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	2	275,88	633,500	0,44
2013	PACLITAXELUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	32	10 554,32	20 453,230	0,52
2013	VINCISTINI SULFAS - P - POZAJELITOWO	3	101,69	4,000	25,42
2013	VINORELBINUM - P - POZAJELITOWO 1 MG	3	906,76	256,500	3,54

Tabela 19. Zestawienie kosztów poniesionych przez płatnika we wskazaniu C80 w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Opracowano na podstawie korespondencji z NFZ.

Rok	Nazwa produktu	liczba unikalnych numerów PESEL	Wartość refundacji	Ilość substancji czynnej	średnia cena za jednostkę miary
2011	OCTREOTATE - MQB (pozajelitowo)	16	427 189,00	85 840	4,98
2011	STREPTOZOCINUM - MG	3	46 506,40	13 400	3,47
2012	CAPECITABINUM – MG - (doustnie)	1	3 350,42	64 680	0,05
2012	DENOSUMABUM – MG (pozajelitowo)	2	20 870,12	480	43,48
2012	OCTREOTATE - MQB (pozajelitowo)	14	365 064,00	108 040	3,38
2013	CAPECITABINUM – MG - (doustnie)	1	1 456,00	28 000	0,05
2013	DENOSUMABUM – MG (pozajelitowo)	1	21 000,00	120	175
2013	DOCETAXELUM – MG (pozajelitowo)	2	1 198,50	173,15	6,92
2013	EVEROLIMUS – MG (doustnie)	1	85 643,65	600	142,74
2013	OCTREOTATE - MQB (pozajelitowo)	6	247 175,88	56 240	4,4
2013	PAZOPANIS – MG (doustnie)	1	17 524,08	18 800	1,04

Ze względu na brak informacji dot. liczby cykli w danych wniosku nie jest możliwe porównanie kwot między wymienionymi substancjami.

Na podstawie danych NFZ opartych o finansowanie w latach 2011-2013, należy zwrócić uwagę, że w przypadku docetakselu substancja ta jest finansowana w ramach zakresów chemioterapii już od roku 2011, a także w programie chemioterapii niestandardowej w roku 2013 w przedmiotowym wskazaniu (por. Tabela 18 oraz Tabela 19). W przypadku ewerolimus finansowanie, w tym samym zakresie czasowym, odbyło się wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanym wskazaniu (C80) znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Substancje czynne ciclosporinum, methotrexatum, octreotidum są refundowane ze środków publicznych w kategorii A – Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Szczegółowe warunki refundacji znajdują się w załącznikach w rozdziale 9 niniejszego opracowania, odpowiednio na stronach 99 oraz 107.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych i pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania substancji czynnych: docetaksel lub ewerolimus w omawianych wskaźnikach pozarejestacyjnych przeszukano następujące bazy z datą odcięcia do 3 stycznia 2014 r:

- Medline/Pubmed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9, strona 93)
- Embase/ OvidSP (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)
- The Cochrane Library/ Wiley Online Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: nie ograniczono

Interwencja: leczenie docetakselem lub ewerolimusem w chorobie w nowotworach o nieokreślonym umiejscowieniu (CUP- *cancer of unknow primary*)

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Dodatkowe ograniczenia: do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę (PJ). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono łącznie 5 opracowań wtórnych dotyczących leczenia docetakselem. Jedno jest meta-analizą, kolejne spełnia kryteria przeglądu systematycznego i zawiera informacje dotyczące leczenia opartego o docetaksel w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Pozostałe 3 publikacje są badaniami przeglądowymi jednak zostały wzięte pod uwagę ze względu na bogate piśmiennictwo. Poniższe badania wtórne zawierają syntezę oraz wnioski autorów dotyczące włączonych do przeglądu systematycznego opracowań pierwotnych omówionych w dalszej części raportu. Na podstawie tych opracowań oraz strategii wyszukiwania baz medycznych odnaleziono 6 badań pierwotnych, dodatkowo odnaleziono jedno badanie retrospektywne. Wymienione badania nie przedstawiają leczenia w populacji pacjentów pediatrycznych. Dodatkowo przeprowadzono ilościową analizę w celu oszacowania sumarycznego odsetka pacjentów, u których nastąpiła najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie – wybrano 5 badań pierwotnych prospektywnych.

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne dot. zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych, w tym także o nieokreślonym punkcie wyjścia. Z zakresu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie I fazy, jednak nie jest ono ściśle związane z przedmiotem analizy i nie zostało włączone do niniejszego raportu.

Docetaksel:

Lee (2013) [32]

Ocena przeżycia chorych leczonych związkami platyny i taksanami w przebiegu choroby nowotworowej z nieokreślonym położeniem zmiany pierwotnej o słabej prognoście – przegląd systematyczny i meta-analiza.

Metodyka: Przegląd systematyczny baz medycznych: Embase, Pubmed oraz Cochrane. Wyselekcjonowano łącznie 32 badania (w tym 4, które w schematach chemioterapeutycznych zawierały docetaksel). Meta-analiza porównująca rozmaite schematy leczenia, głównie oparte o taksany, tym docetaksel, oraz związki platyny. Należy jednak mieć na uwadze, że przeprowadzona analiza oraz przytoczone wnioski skupiają się na grupie lekowej, a nie konkretnej substancji. Analiza statystyczna oparta jest metodą odwróconej wariancji (współczynniki nieskorygowane) oraz meta-regresji – efekt skorygowany o dodatkowe współczynniki (płeć, rozpoznanie histopatologiczne, stan ogólny wg skali ECOG, obecność przerzutów do wątroby, oraz obecność przerzutów rozsianych).

Tabela 20. Zestawienie badań wchodzących w skład meta-analizy, gdzie schemat leczenia zawierał docetaksel.

Badanie	Schemat	N	Mężczyźni	MWD	ECOG \geq 2	Przerzuty do wątroby	Przerzuty rozsiane	Czas trwania katamnezy (miesiące)
Greco i wsp. (2000) [33] (A)	Cisplatyna, docetaksel	26	13 (50%)	13 (50%)	6 (23,1%)	—	19 (73,1%)	33
Greco i wsp. (2000) [33] (B)	Karboplatyna, docetaksel	47	25 (53,2%)	18 (38,8%)	12 (25,5%)	—	32 (68,1%)	24
Mukai i wsp (2003) [34]	Karboplatyna, docetaksel	5	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	—	—	—
Pentheroudakis i wsp. (2008)	Karboplatyna, docetaksel	23	12 (52,2%)	—	3 (13%)	9 (39,1%)	13 (56,5%)	48

Wyniki: Autorzy skupili się na porównaniu schematów terapeutycznych opartych o taksany oraz związki platyny. Dokonano analizy ilościowej porównującej między innymi z monoterapiami opartymi o inne leki. Autorzy wskazują na raport NICE (2010) gdzie wnioskowano, że chemioterapia zawierająca paklitaksel oraz karboplatynę, wiązała się z osiągnięciem najwyższego QUALY (Quality Adjusted Life Years – lata życia skorygowane jakością) spośród analizowanych schematów chemioterapeutycznych, jednak prawdopodobieństwo, że leczenie byłoby kosztowo efektywne zostało oszacowane poniżej 50%. NICE podkreśla także brak jednoznacznego, skutecznego klinicznie schematu leczenia w przypadku nowotworów o nieokreślonej lokalizacji (nieznanym punkcie wyjścia).

Obliczono, że leczenie w oparciu o taksany przedłuża medianę przeżycia o 1,52 miesiąca (95%CI: 0,12-2,92) oraz podnosi odsetek pacjentów przeżywających rok od diagnozy o ok. 6,25% (95%CI: 0,05-12,55). Niemniej, podobny wynik nie został zaobserwowany w przeżyciu 2-letnim pacjentów. Sugerowana poprawa może wskazywać na skuteczny klinicznie wpływ chemioterapii opartej o taksany.

Analiza badań randomizowanych wskazują na niewielką przewagę na korzyść schematów chemioterapeutycznych opartych o taksany, związki platyny lub obydwu, w porównaniu do schematów nie zawierających wymienionych substancji – bez statystycznego potwierdzenia oszacowanego efektu, głównie przez istniejącą heterogeniczność badań włączonych do porównania.

W tabelaryczny sposób autorzy zestawili porównanie różnych schematów leczenia w oparciu o taksany oraz związki platyny.

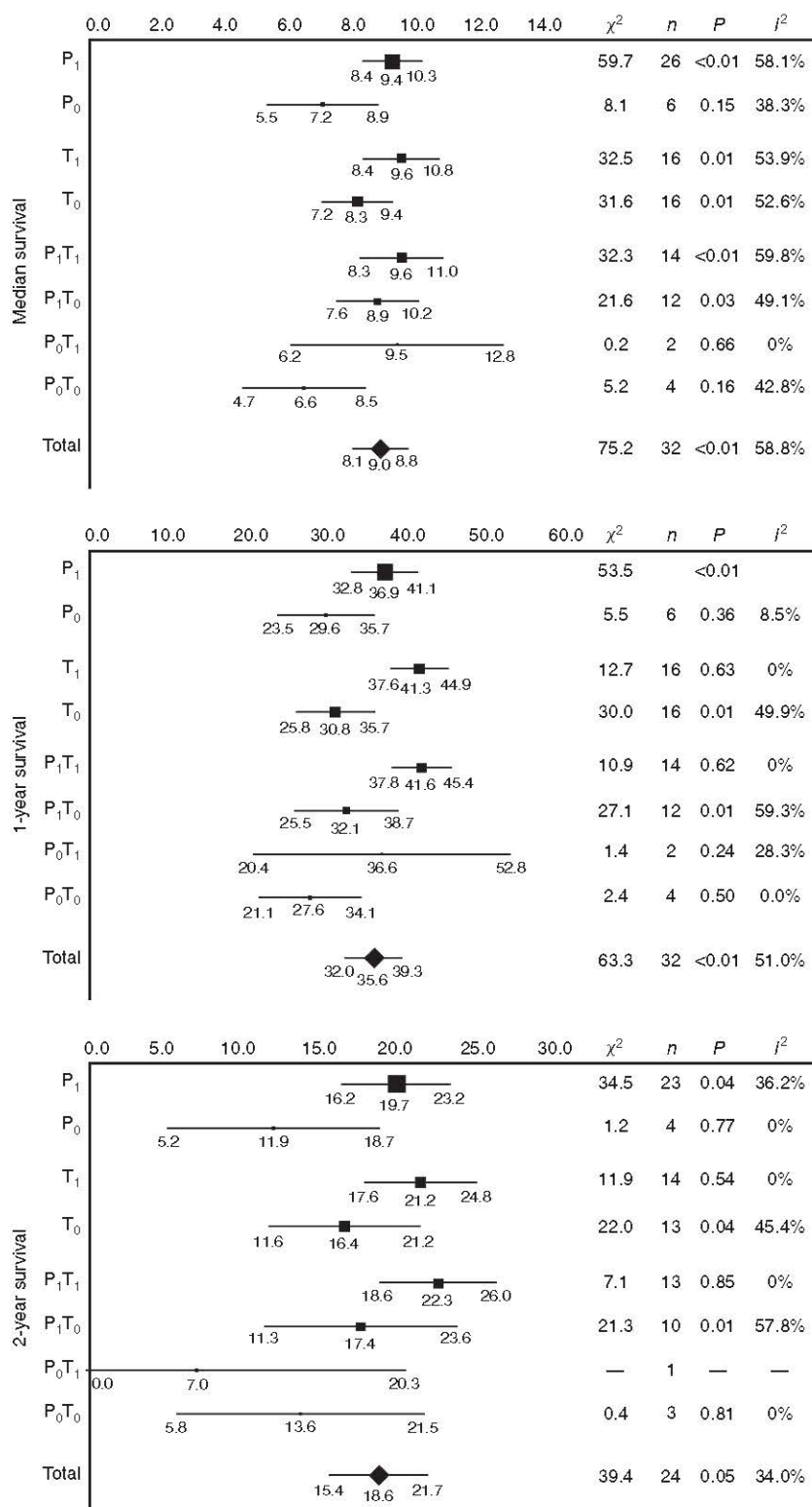
Tabela 21. Porównanie efektów między schematami chemioterapeutycznymi (wskaźniki skorygowane, obliczone w oparciu o model meta-regresji).

Punkty końcowe	Schemat	Efekt (95%CI)	wartość p
Mediana przeżycia (w miesiącach)	Związki platyny	0,76(-1,14-2,67)	0,43
	Taksany	1,52 (0,12-2,92)	0,03
	Bez związków platyny i taksanów	Grupa referencyjna	
	Związki platyny, bez taksanów	0,78 (-1,16-2,72)	0,43
	Bez związków platyny, taksany	2,58 (-1,09-6,26)	0,17
1-letnie przeżycie (%)	Związki platyny	-2,68 (-10,95-5,58)	0,52
	Taksany	6,25 (-0,05-12,55)	0,05
	Bez związków platyny i taksanów	Grupa referencyjna	
	Związki platyny, bez taksanów	-2,93 (-11,76-5,89)	0,52
	Bez związków platyny, taksany	8,28 (-6,93-23,48)	0,29
	Platyny i taksany	3,14 (-6,47-12,76)	0,52
2-letnie przeżycie (%)	Związki platyny	2,21 (-5,93-10,35)	0,6
	Taksany	0,98 (-5,58-7,53)	0,77
	Bez związków platyny i taksanów	Grupa referencyjna	
	Związki platyny, bez taksanów	- 2,30 (-12,04-7,43)	0,64
	Bez związków platyny, taksany	-11,63 (-28,04-5,63)	0,19
	Platyny i taksany	0,01 (-11,34-11,36)	0,99

^a Efekt oszacowany z wykorzystaniem meta-regresji, skorygowany o współczynniki prognostyczne (wymienione w części metodyki).

^b Wskaźnik skorygowany o proporcję występowania średnio lub dobrze zidentyfikowanych gruczolakoraków oraz proporcję pacjentów w stanie ogólnym wg EOCG ≥ 2 .

^c Wskaźnik skorygowany o proporcję mężczyzn w badanej grupie, odsetek pacjentów w stanie ogólnym wg EOCG ≥ 2 oraz odsetek pacjentów z przerzutami do wątroby.



Rysunek 3. Zestawione współczynniki przeżycia (od góry: mediana, 1-roczone przeżycie, 2-letnie przeżycie) w wybranych schematach leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Oznaczenia: n – liczba badań w danej grupie terapeutycznej. P₁ – platyna, P₀ – bez platyny, T₁ – taksany, P₁T₁ – zw. platyny i taksany, P₁T₀ – zw. platyny bez taksanów, P₀T₁ – taksany bez związków platyny, P₀T₀ – bez platyny i taksanów. [32]

W końcowej ocenie autorzy wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki (nie-platyny) nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub taksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ($p=0,03$) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ($p=0,05$).

Amela i wsp. (2012) [35]

Leczenie nowotworów złośliwych o nieznannej lokalizacji zmiany pierwotnej o złym rokowaniu - synteza literatury.

Metodyka: Przegląd systematyczny bazy Medline, w przypadku badań drugiej fazy ujęto literaturę opublikowaną w języku angielskim w latach 1997-2011. Nie określono jednak kryteriów ewaluacji literatury i kto dokonywał oceny.

Wnioski: Publikacja dotyczy ogólnie leczenie nowotworów złośliwych bez określenia lokalizacji. Wśród opracowanych publikacji odnaleziono 5 badań II fazy, gdzie docetaksel został wykorzystany jako składnik schematu terapeutycznego. Wybrane procesy terapeutyczne dotyczyły I linii leczenia. Rezultaty wymienionych badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 22. Zestawienie wyników badań klinicznych gdzie schemat terapeutyczny zawierał m.in. docetaksel w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.

Leczenie	Badanie	Schemat terapeutyczny	N	Najlepsza obiektywnie zaobserwowana odpowiedź na leczenie (95%CI)	Stan choroby - stan stabilny + odpowiedź na leczenie (95%CI)	Mediana czasu przeżycia bez progresji (miesiące)	Mediana ogólnego czasu przeżycia (miesiące)
I linia	Mukai (2010)[36]	C: 80 mg/m ² – dni 1-21 D: 60 mg/m ² – dni 1-21	45	28/45 62.2% (48.0–76.4)	36/45 80.0% (68.3–91.7)	5	11,8
	Greco (2000) [33, 37]	Ca: AUC 6 (dzień 1.) D: 65 mg/m ² – dzień 1. Cykl 21 dni	23	6/23 26.1% (8.1–44.0)	11/23 47.8 (27.4–68.2)	—	8
	Pentheroudakis (2008)	Ca: AUC 5 (dzień 1.) D: 75 mg/m ² dzień 1. Cykl 21 dni.	24	—	—	5,5	16,2
	Pouessel (2004) [38]	G: 1000 mg/m ² – dzień 1. i 8. D: 75 mg/m ² dzień 1. Cykl 21 dni	35	14/35 40.0% (23.8–56.2)	18/35 51.4% (34.8–67.9)	2	10
	Greco (2000) [33, 37]	C: 75 mg/m ² dzień 1. D: 75 mg/m ² dzień 1. Cykl 21 dni	36	6/23 26.0% (8.1–44.0)	11/23 47.8 (27.4–68.2)		8

C – cisplatyną ; D – docetaksel G- gemcytabina; Ca – karboplatyna

Wnioski:

Autorzy wskazują na jedno badanie uwzględniające docetaksel w procesie leczenia (Pouessel, 2004), gdzie zaobserwowano podobne wyniki badania schematu docetaksel-gemcytabina w stosunku to schematów opartych o związki platyny. Interpretacja wyników jest jednak ograniczona ze względu na nierandomizowany charakter badania II fazy.

Brakuje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dot. leczenie nowotworów o nieokreślonej lokalizacji, ze względu na niewielką liczbę badań III fazy. Przeprowadzone analizy oparte są o szereg badań II fazy, jednak trudnym zadaniem jest oszacowanie wpływu i efektywności wybranych schematów terapeutycznych – większość doniesień pochodzi z badań nierandomizowanych, jednoramiennych.

Przegląd nie pozwala na zidentyfikowanie jednoznacznie efektywnej terapii nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej. Nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związku platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny: taksany czy antymetabolity jak gemcytabina.

Wśród pacjentów o słabym rokowaniu, jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Stella (2012) [39]

Przegląd literatury dot. nowotworów złośliwych o niezlokalizowanej zmianie pierwotnej.

Metodyka: nie została sprecyzowana, zatem publikacje nie spełniają wymogów przeglądu systematycznego, jednak przedstawione piśmiennictwo jest bardzo bogate.

Wnioski: Autorzy przytaczają badanie przeprowadzone przez Pentheroudakis i wsp. (2008) gdzie dokonano oceny schematu zawierającego docetaksel oraz karboplatinę. Według autorów przeglądu rezultaty badania wskazują na bezpieczne i dobrze tolerowane leczenie paliatywne w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.

Adenis i wsp. (2010) [40]

Badania II fazy nad nowotworem o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej – analiza danych.

Metodyka: przegląd literatury opublikowanych badań dot. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji opublikowanych pomiędzy rokiem 1997 a 2000 w języku angielskim. Odnaleziono łącznie 29 badań analizujących 38 różnych schematów chemioterapeutycznych. Porównywano odsetek pacjentów, u których zaobserwowano ogólną (całkowitą lub częściową) odpowiedź na leczenie, z pozostałymi badaniami w celu obliczenia ilorazu szans wraz z 95% przedziałem ufności.

Wnioski:

Spośród badań zawierających docetaksel zaobserwowano odpowiedź na leczenie u 29% pacjentów (29/98). W porównaniu do pozostałych badań, gdzie nie wykorzystano docetakselu, iloraz szans wynosi 0,92 95% CI 0,59-1,45. Tym samym w przypadku schematów opartych o docetaksel nie zaobserwowano statystycznie istotnej różnicy względem pozostałych schematów leczenia.

Do analizy wykorzystano badania Greco i wsp. (2000) [33, 37] oraz Pouessel i wsp. (2003) [38].

Pavlidis i wsp. (2003) [41]

Opracowanie nie zawiera sprecyzowanej metodyki, zatem nie spełnia wymogów przeglądu systematycznego. Publikacja została włączona do analizy ze względu na bogate piśmiennictwo.

Autorzy wymieniają szereg badań terapii nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Autorzy w oparciu o przytoczone 4 badania pierwotne wskazują na potencjał wykorzystania taksanów (paklitakselu oraz docetakselu) wraz ze związkami platyny w leczeniu pacjentów nie kwalifikujących się do grupy o dobrym rokowaniu. Poniższa tabela zawiera zestawienie badań wziętych pod uwagę w niniejszej analizie:

Badanie	Schemat	liczba pacjentów	Odsetek odpowiedzi na leczenie (%)	Mediana przeżycia (miesiące)
Greco i wsp. (2002)	Docetaksel + cisplatyna	26	26	8
	Docetaksel + karboplatyna	47	22	
Bouleuc i wsp. (2001)	Docetaksel + cisplatyna	22	33	8
Darby i wsp. (2001)	Docetaksel	29	7	6

Ewerolimus:

Polish i wsp. (2011) [42]

Leczenie nowotworów neuroendokrynych bez określenia punktu wyjścia. Artykuł opublikowany przez NCCN.

Nie określono metodyki powstania przeglądu literatury. Zawiera przegląd technik leczenia nowotworów neuroendokrynych w tym o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej. Ze względu na bardzo ograniczony zakres odnalezionej literatury artykuł został włączony do analizy.

W przypadku leczenia nowotworów bez określenia umiejscowienia, jednak przy identyfikacji histopatologicznej, jako nowotwór neuroendokryny (dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany) autorzy zalecają zastosowanie schematów wg zaleceń NCCN – jako pierwsza linia leczenia oktreotydu lub resekcja. Według wyników badania PROMID (randomizowane z placebo) wykorzystanie oktreotydu wydłuża czas przeżycia bez progresji (14,3 miesiące vs. 6 miesięcy w grupie placebo, $p < 0,0001$). W przypadku zastosowania ewerolimus autorzy wskazują na skutecznie (istotne) przedłużenie czasu przeżycia bez progresji, jednocześnie z niewielkimi działaniami niepożądanymi w badaniu III fazy (leczenie n. trzustki) – Yao, 2011. Szczególnie w przypadku dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych z obecnością antygenu Ki-67 (>20%), lub tych z bardziej agresywnym przebiegiem, zastosowanie ewerolimusu jest polecane w celu kontroli postępującej choroby.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Tabela 23. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
Greco i wsp. (2000)	N = 26	<p>Wiek \geq 20 lat;</p> <p>Diagnostycznie i laboratoryjnie potwierdzony nowotwór bez określenia zmiany pierwotnej.</p> <p>Uprzednia chemioterapia była dopuszczalna, za wyjątkiem substancji będących przedmiotem badania.</p> <p>Stan ogólny wg ECOG \leq 2</p> <p>Liczba krwinek białych $>$ 4000/μl; liczba płytek \geq 100000/μl; poziom bilirubiny \leq 1,5mg/dl; Aminotransferaza alaninowa (SGPT) i aminotransferaza asparaginianowa (SGOT) nie większe niż dwukrotność normy; kreatynina \leq 1,5 mg/dl</p>	<p>Pacjenci z określonym typem nowotworu, kwalifikujący się do konkretnego schematu leczenia.</p> <p>Kobiety cierpiące na gruczolakoraka z przerzutami do węzłów pachowych lub otrzewnej, pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów pachwinowych.</p> <p>Pacjenci z guzem zarodkowym.</p> <p>Pacjenci z jedną resekcijną zmianą nowotworową.</p> <p>Inne współistniejące ciężkie schorzenia (zawał mięśnia sercowego, niewydolność serca).</p> <p>Przerzuty do mózgu lub opon mózgowych.</p> <p>Inne wcześniejsze schorzenia nowotworowe wykluczając raka skóry lub raka szyjki macicy in-situ.</p> <p>Ciąża, laktacja.</p>	<p>Schemat leczenia:</p> <p>- docetaksel 75 mg/m² i.v. 1-godzinny wlew 1. dnia</p> <p>- cisplatyna 75 mg/m² i.v. 1-godzinny wlew 1. dnia</p> <p>Cykl 3-tygodniowy.</p> <p>Ewaluacja pacjentów była dokonana po 2 cyklach leczenia, w przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie kontynuowano leczenie. Maksymalnie poddawano pacjentów 8 cyklom leczenia.</p> <p>Wszyscy pacjenci zostali poddani premedykacji deksametazonem 8mg p.o. 2/dz. przez 3 dni, zaczynając od dnia poprzedzającego podanie docetakselu. Ponadto, pacjenci otrzymali przy każdym cyklu 2lsoli fizjologicznej i ondansetron w dawce 32 mg i.v. lub granisetron 10μm/kg mc i.v. we wlewie 15 min. Dodatkowo deksametazon był podawany w dawce 20 mg i.v. 15 minut przed podaniem cisplatyny. W celu zapobieżenia opóźnionym działaniom niepożądanym w postaci mdłości i wymiotów ondansetron był podawany w dawce 8 mg p.o. 3 razy dziennie przez 5 dni zaczynając od 2 dnia po podaniu chemioterapii.</p> <p>Podawanie cytokin było możliwe przy drugim cyklu leczenia bez redukcji dawki u pacjentów z 4 stopniem toksyczności objawiającej się gorączką neutropeniczną. W przypadku wystąpienia neutropenii lub leukopenii 4 stopnia toksyczności dawka obydwu chemioterapeutyków została zredukowana o 25%. Trombocytopenia 4 stopnia toksyczności wymagała także 25% redukcji dawki w następujących cyklach.</p> <p>W przypadku wystąpienia</p>	<p>Brak grupy kontrolnej.</p>	<p>Badanie nierandomizowane, jednoramienne.</p>	<p>Całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie w co najmniej 4 tygodniowym okresie.</p> <p>Czas przeżycia, czas przeżycia bez progresji.</p>

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
				neurotoksyczności 3 stopnia przerywano leczenie. W przypadku toksyczności 2 stopnia leczenie było kontynuowane po 2 tygodniach w dawce zredukowanej o 25%. W przypadku mdłości o 4 stopniu toksyczności redukcja dawki o 25% była wymagana w kolejnym cyklu. W przypadku wystąpienia nefrotoksyczności dawka cisplatyny była zredukowana o 50% (kreatynina <54 i > 45), gdy <45 cisplatyna była wyłączona z cyklu leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkiej nadwrażliwości docetaksel był wyłączony ze schematu leczenia. Podobnie na skutek zachwiania wskaźników wątrobowych: wzrost poziomu bilirubiny, 5-krotny wzrost fosfatazy alkalicznej lub SGOT wymagana była 3 tygodniowa przerwa w leczeniu i późniejsza reedukacja dawki docetakselu o 25%. Poziom bilirubiny w normie, podwyższona fosfataza alkaliczna (<5 razy) oraz podwyższone SGOT (<5 razy) wymagały 25% redukcji dawki docetakselu.			
Greco i wsp. (2000)	N = 47	''	''	Schemat leczenia: - docetaksel 65 mg/m ² 1. dnia 1-godzinny wlew i.v. - karboplatyna (AUC =6) – 1. dnia, wlew 20-minutowy Cykl 3 tygodniowy. Pacjenci byli podani ewaluacji po 2 cyklach leczenia. Maksymalnie podano 8 cykli. Premedykacja podobnie jak w badaniu poprzednim (patrz wyżej), bez konieczności nawadniania pacjentów roztworem soli	Brak grupy kontrolnej.	Badanie nierandomizowane, jednoramienne.	''

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka Typ badania	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna		
Mukai i wsp. (2003) [34] Badanie pilotażowe.	n=5	Wiek 18-75 lat; stan ogólny wg EOCG <= 2; oczekiwany czas przeżycia co najmniej 8 tygodni. Laboratoryjnie oraz diagnostycznie potwierdzony nowotwór o nieokreślonej zmianie pierwotnej.	Wcześniejsza chemioterapia. Pacjenci z określonym typem nowotworu, kwalifikujący się do konkretnego schematu leczenia. Kobiety cierpiące na gruczolakoraka z przerzutami do węzłów pachowych, pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów pachwinowych. Pacjenci z jedną resekcją zmianą nowotworową.	fizjologicznej. Podawano Decadron po każdym podaniu chemioterapii podobnie jak w badaniu poprzednim, jednak nie podawano leków przeciwdziałających opóźnionym działaniom niepożądanym w postaci nudności i wymiotów. Oceny pacjentów dokonano kolejno w 4 i 8 cyklu leczenia. Przeciwdziałanie działaniom niepożądanym oraz modyfikację dawek przeprowadzono podobnie jak w badaniu poprzednim.	Brak grupy kontrolnej	Badanie nierandomizowane, bez grupy kontrolnej. Badanie jednoramienne. Nie zastosowane metody statystycznych, ze względu na niewielką próbę.	Odsetek pacjentów z ca kowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie.
		Schemat: - docetaksel 60 mg/m ² i.v. 1-godzinna infuzja, 1. dnia - cisplatyna 80mg/m ² 2-godzinna infuzja dożylna, 1. dnia. Cykl 3-tygodniowy.	Wszyscy pacjenci przed podaniem docetakselu otrzymali dawkę 8 mg deksometazonu oraz 3 mg granisetronu. Pacjenci otrzymali przynajmniej 2 cykle leczenia. U pacjentów gdzie nastąpiła ca kowita lub częściowa odpowiedź na leczenie otrzymali dodatkowo 4 cykle leczenia.				
Pouessel i wsp. (2004) [38]	N=35	Wiek > 18 r.ż. Diagnostycznie potwierdzony nowotwór o nieokreślonej lokalizacji; Stan ogólny wg ECOG <=2 Ca kowita liczba neutrofilii (ANC) >= 1500/μL; liczba płytek 100 000/ μL; kreatynina w	Pacjenci z określonym typem nowotworu, kwalifikujący się do konkretnego schematu leczenia. Kobiety cierpiące na gruczolakoraka z przerzutami do węzłów	Schemat leczenia: - gemcytabina 1000 mg/m ² i.v. przez 30 min. 1. i 8. dnia - docetaksel 75 mg/m ² 8. dnia Cykl co 3 tygodnie. maksymalnie 6 cykli. Premedykacja lekami sterydowymi przed i po podaniu docetakselu w dni od 7 do 9. Opóźnienie podania docetakselu było	Brak grupy kontrolnej.	Badanie nierandomizowane, jednoramienne. Oczekiwany odsetek odpowiedzi na leczenie wyniósł co najmniej 40%. Gdy wartość jest poniżej 25% leczenie zostaje uznane za nieefektywne.	Odsetek obiektywnej możliwie najlepszej odpowiedzi na leczenie. Czas przeżycia.

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
		<p>suwicy: $\leq 1,25$ górnego wskaźnika normy; klirens kreatyniny $> 50 \text{ mL/mn}$; poziom bilirubiny w surowicy $\leq 1,25$ górnego wskaźnika normy, poziom frakcji wyrzutowej $> 50\%$ oceniony w echokardiografii lub radioangiografii.</p>	<p>pachowych lub otrzewnowy gruczolakorak brodawkowaty potwierdzony serologicznie (kobiety); pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów pachwinowych. Pacjenci z ze zmianami neuroendokrynnymi.</p> <p>Pacjenci z jedną resekcją zmianą nowotworową.</p> <p>Pacjenci z uprzednio zdiagnozowanymi przerzutami do mózgu za wyjątkiem nowotworów skóry oraz raka szyjki macicy in situ.</p> <p>Kobiety w ciąży, karmiące piersią, oraz pacjenci ze współistniejącymi ciężkimi chorobami.</p>	<p>dopuszczalne w przypadku, gdy ANC nie osiągnęło wymaganego minimalnego poziomu $1500/\mu\text{L}$ oraz liczba płytek wynosiła co najmniej $100\ 000/\mu\text{L}$.</p> <p>Liczba cykli została zwiększana w przypadku pacjentów z odpowiedzią na leczenie. Katamneza trwała do momentu śmierci pacjenta.</p> <p>Co 3 cykle chemioterapii dokonywano oceny zmian przerzutowych.</p>		<p>Oszacowano wymaganą grupę 17 pacjentów w celu wykrycia statystycznie istotnej różnicy w proporcji odpowiedzi na leczenie. Gdy zaobserwowano odpowiedź w grupie poniżej 5 pacjentów, nie włączono by więcej pacjentów, natomiast gdy grupa jest większa niż 5 pacjentów, wymagane jest włączenie co najmniej 18 uczestników. W przypadku grupy 35 osobowej, jeżeli liczba pacjentów wykazujących odpowiedź na leczenie jest poniżej 14, wówczas leczenie zostaje uznane za nieskuteczne.</p> <p>Do analizy przeżycia wykorzystano krzywą Kaplana-Meiera.</p>	

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Pentheroudakis i wsp. (2008) [43]	N = 47	<p>Pacjenci z potwierdzonym diagnostycznie i laboratoryjnie nowotworem o nieokreślonej lokalizacji. (Słabo histologicznie i cytologicznie zróżnicowany gruczolakorak, niezróżnicowany nowotwór złośliwy).</p> <p>Stan ogólny wg ECOG <=2</p> <p>Poziom granulocytów >1500/μl, liczba płytek >100 000/μL; kreatynina w surowicy: <=1,5 mg/dl, bilirubina <=1,5mg/dl, AST/ALT <= 2x-5x górnego wskaźnika normy (odpowiednio w przypadku nieobecności lub obecności przerzutów do wątroby).</p> <p>Oczekiwany czas przeżycia, co najmniej 12 tygodni.</p> <p>(nie określono limitu wiekowego)</p>	<p>Pacjenci z określonym typem nowotworu, kwalifikujący się do konkretnego schematu leczenia.</p> <p>Pacjenci cierpiący na gruczolakoraka z przerzutami do węzłów pachowych; pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów pachwinowych.</p> <p>Pacjenci z podwyższonymi surowiczymi markerami komórek zarodkowych (alfa-fetoproteina, gonadotropina kosmówkowa) lub nieprawidłowy poziom PSA.</p> <p>Pacjenci z uprzednio zdiagnozowanymi przerzutami do mózgu.</p> <p>Pacjenci ze współistniejącymi ciężkimi chorobami, niewydolnością krążenia.</p>	<p>Schemat leczenia:</p> <p>- docetaksel 75 mg/m² wlew 30 min 1. dnia</p> <p>- karboplatyna wlew 30 min AUC=5mg/ml/min 1. dnia</p> <p>Cykl 3 tygodniowy. Maksymalnie 8 cykli leczenia.</p> <p>Premedykacja: ondansetron 8 mg, deksametazon 16 mg, ranitydyna 100 mg, dimetinden 0,1mg/kg m.c. Na dzień przed podaniem chemioterapii premedykacja dodatkowa z deksometazonu 8 mg.</p> <p>Podanie GCSF (<i>Granulocyte colony-stimulating factor</i>) było dopuszczalne w celu zapobieżenia 4 stopnia toksyczności wcześniej obecnej gorączki neutropenicznej oraz uniknięcia opóźnień chemioterapii. Podanie erytropoetyny było dopuszczalne u pacjentów z poziomem hemoglobiny <11 gr/dl.</p> <p>W przypadku wystąpienia toksyczności 3-4 stopnia dawka docetakselu była redukowana o 25%, a karboplatyny do AUC=4.</p>	Brak grupy kontrolnej	<p>Badanie nierandomizowane, jednoramienne.</p> <p>W celu oszacowania efektu wieku, stanu ogólnego pacjenta, początkowych nieprawidłowych markerów nowotworowych, liczby przerzutów, obecności przerzutów do wątroby, oraz dawki cytostatyków wykorzystano jednomianową regresję logistyczną.</p> <p>Medinę przeżycia, oraz czasu do wystąpienia progresji choroby wykorzystano krzywe Kaplana-Meiera. W celu oszacowania efektu wymienionych wyżej czynników wykorzystano jednomianową regresję Coxa.</p> <p>Analiza <i>intention-to-treat</i>.</p>	<p>Odsetek odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Czas do nawrotu choroby.</p> <p>Czas ogólnego przeżycia.</p>
Mukai i wsp. (2010) [36]		<p>Wiek: 20-75 lat</p> <p>Stan ogólny wg ECOG <= 3</p> <p>Oczekiwany czas przeżycia co najmniej 8 tygodni.</p> <p>Diagnostycznie i laboratoryjnie potwierdzony nowotwór o</p>	<p>Wcześniejsza chemioterapia.</p> <p>Pacjenci z określonym typem nowotworu, kwalifikujący się do konkretnego schematu leczenia.</p> <p>Pacjentki cierpiące na</p>	<p>Schemat leczenia:</p> <p>- docetaksel 60 mg/m² w 250 ml 5% roztworze dekstrozy we 1h wlewie dożylnym 1. dnia</p> <p>- cisplatyna 80 mg/m² w 500 mL roztworze NaCl we wlewie 2-godzinym 1. dnia</p>		<p>Badanie nierandomizowane, jednoramienne.</p> <p>Obliczono wymaganą wielkość próby, na co najmniej 40 pacjentów w celu osiągnięcia statystycznie istotnej 50%</p>	<p>Odsetek całkowitej i częściowej odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Czas przeżycia bez progresji.</p> <p>Ogólny czas przeżycia.</p>

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe	
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania		
		nieokreślonej lokalizacji.	<p>gruczolakoraka z przerzutami do węzłów pachowych; pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów pachwinowych.</p> <p>Pacjenci z podwyższonymi surowiczymi markerami komórek zarodkowych (alfa-fetoproteina, gonadotropina kosmówkowa) lub nieprawidłowy poziom PSA.</p> <p>Pacjenci z uprzednio zdiagnozowanymi przerzutami do mózgu.</p> <p>Pacjenci ze współistniejącymi ciężkimi chorobami,</p>	<p>Cykl co 3 tygodnie.</p> <p>Premedykacja: deksametazon 8 mg, granisetron 3 mg przed podaniem docetakselu. Leki przeciwwymiotne, odpowiednie nawodnienie, oraz diuretyki były podawane w przypadku wystąpienia potrzeby.</p> <p>Każdy pacjent otrzymał przynajmniej 2 cykle leczenia. W przypadku wystąpienia odpowiedzi na leczenie pacjent był poddawany kolejnym 4 cyklom.</p> <p>Katamneza wszystkich pacjentów trwała do momentu zgonu.</p> <p>Modyfikacja dawki:</p> <p>W przypadku spadku liczby krwinek białych <3000/mm³ oraz spadek ca kowitej liczby neutrofilii poniżej 1500/mm³, płytek krwi <75000/mm³, wzrost kreatyniny w surowicy >1,5 mg/100nL oraz bilirubiny >1,5mg/100mL terapia była wstrzymana na 3 tygodnie. W przypadku nie wystąpienia poprawy i ustania działania toksycznego terapia została przerwana.</p> <p>Jeśli gorączka neutropeniczna trwała powyżej 5 dni oraz liczba płytek <= 25000/mm³ lub wystąpiła jakakolwiek toksyczność 3 lub 4 stopnia, za wyjątkiem łysienia, mdłości lub wymiotów, dawka cisplatyny była redukowana do 60 mg/m² w następujących cyklach.</p>			<p>odpowiedzi na leczenie.</p> <p>Analizę przeżycia wykonano przy pomocy krzywej Kaplana-Meiera.</p> <p>Analiza <i>intention-to-treat</i>.</p>	
Nishimori i wsp. (2010) [44] (badanie kliniczne retrospektywne)	N= 28	Pacjenci ze zdiagnozowanym potwierdzonym laboratoryjnie i diagnostycznie nowotworem o nieokreślonej lokalizacji. W wybranych przypadkach wykonano badanie PET.	Pacjentki cierpiące na gruczolakoraka z przerzutami do węzłów pachowych; pacjenci z rakiem kolczystokomórkowym z przerzutami do węzłów szyjnych bądź do węzłów	<p>Schemat leczenia:</p> <p>- docetaksel – 80mg/m2 we wlewie 2-godzinnym 1. dnia</p> <p>- cisplatyna – 75 mg/m2 we wlewie 2-godzinnym 1. dnia</p>	Brak grupy kontrolnej. Badanie jednoramienne.	Badanie bez randomizacji, bez grupy kontrolnej. czas przeżycia (mediana) została oszacowana za pomocą krzywej Kaplana-Meiera.	<p>Odsetek odpowiedzi na leczenie (ca kowitej lub częściowej).</p> <p>Czas przeżycia (mediana).</p>	

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
			pachwinowych.	Cykl 3-tygodniowy. Premedykacja: Dexametazon 24 h i 30 min przed podaniem docetaxelu oraz 24 po podaniu – 4 mg i.v. Granisetron 24 po podaniu chemioterapii – 3 mg i.v. Dopuszczalne było symptomatyczne leczenie radioterapeutyczne (1 pacjent) Dawka była zmodyfikowana głównie w przypadku wystąpienia toksyczności – hematologicznej.			

Tabela 24. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy.

Punkty końcowe	Greco (2000) (A)	Greco (2000) (B)	Wyniki analizy	Mukai (2003)	Wynik analizy	Pouessel (2004)	Wynik analizy
	Interwencja N = 23	Interwencja N = 40 z 47		Interwencja N=5		Interwencja N = 35 (+1 zgon)	
Odsetek najlepszej możliwej odpowiedzi na leczenie	6 26% (95%CI 10%-48%) CO: 1 pacjent	9 (22%) (95%CI: 11%-38%) CO: 0	Autorzy porównują wyniki badań z chemioterapią opartą o paklitaksel, gdzie odsetek pacjentów z odpowiedzią na leczenie był większy, jednak nie wpłynęło to statystycznie istotnie na wydłużenie czasu przeżycia w porównaniu do schematów zawierających docetaksel. Autorzy podkreślają, że kilkunastu pacjentów z całej badanej grupy przeżyło powyżej 15 miesięcy. Jednoroczne przeżycie, w badaniu A wynosiło 42% podobnie do leczenia paklitakselem, jednak w badaniu B nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy. Wykorzystanie docetakselu w połączeniu z cisplatiną wymagało zredukowania dawki docetakselu, co musiało zostać utrzymane w dalszych etapach leczenia. Autorzy nie wyrażają przekonania, że dawka docetakselu może zostać zwiększona bez towarzyszących działań niepożądanych, szczególnie bez profilaktyki polegającej na podaniu cytokin. Ciężkie działania niepożądane, szczególnie objawiające się zaburzeniami żołądkowo-jelitowymi oraz odsetek odpowiedzi na leczenie, mogą wskazywać na ograniczoną efektywność schematu z docetakselem i cisplatiną, na korzyść terapii trójlekowej opartej o paklitaksel, karboplatinę i etopozyd. Docetaksel może być efektywnym lekiem w terapii nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w połączeniu z innymi lekami jak gemcytabina czy etopozyd, dając nawet lepsze efekty niż w połączeniu ze związkami platyny. Także możliwe jest, że zastąpienie paklitakselu docetakselem w terapii trójlekowej przyniesie lepsze wyniki, wymagane jednak są dalsze badania.	4 (80%; 95%CI 37,5%– 96,3%)	Docetaksel został uznany jako lek skuteczny w leczeniu zmian litych sutka, jajnika, oraz drobnokomórkowych płuc; dlatego też wskazany został jako za potencjalnie skuteczny w przypadku leczenia zmian o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej. Autorzy podkreślają niską toksyczność zastosowanego schematu leczenia i dobrą tolerancję. Niewymagana była modyfikacja dawki podczas procesu leczenia. Odsetek odpowiedzi na leczenie wynoszący 80%, a szczególnie dolna granica wynosząca 37,5% i tak przewyższa odsetek odpowiedzi w większości przypadków leczenia tego typu nowotworów.	14; 40% (95% CI, 28–52%) CO: 1 NO: 13	Schematy oparte o gemcytabinę oraz gemcytabinę w połączeniu z docetakselem dają obiecujące wyniki. Opisane badanie wykazało 40% odpowiedź na leczenie, z 10 miesięczną medianą przeżycia pacjentów. Toksyczność wywołana podaniem chemioterapeutyków w ocenie przeprowadzających badanie jest możliwa do opanowania w zakresie leczenia przyszpitalnego. Czterech z łącznej grupy 36 pacjentów przeżyło odpowiednio 6, 12, 21 i 36 miesięcy. Chemioterapeutyki odkryte w ostatniej dekadzie, jednak nie przyczyniły się stanowczo do poprawy efektów leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej.
Odsetek stabilnej choroby	5 (21%)	17 (42%)		1		4 (11%)	
Odsetek braku odpowiedzi/postępująca choroba	12 (52%)	14 (35%)		—		17 (48%)	
Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS) (miesiące)	—	7 (zakres 3-14)		—		2 miesiące (zakres 1-4)	
Odsetek pacjentów bez progresji choroby	5 (21%)	—		—		—	
Odsetek pacjentów przeżywających bez progresji (1 rok, <2 lat)	5 (21%) (zakres: 16-33)	3 (zakres:11-20)		—		—	
Mediana ogólnego czasu przeżycia (miesiące)	8	8		—		10 (zakres 0-32)	
Odsetek ogólnie przeżywających pacjentów (1 rok)	—	16		—		43%	
Odsetek ogólnie przeżywających pacjentów (2 lata)	7 (28%) (w zakresie 25-33 miesięcy)	—		—		7%	
Mediana czasu trwania odpowiedzi	—	—		—		—	

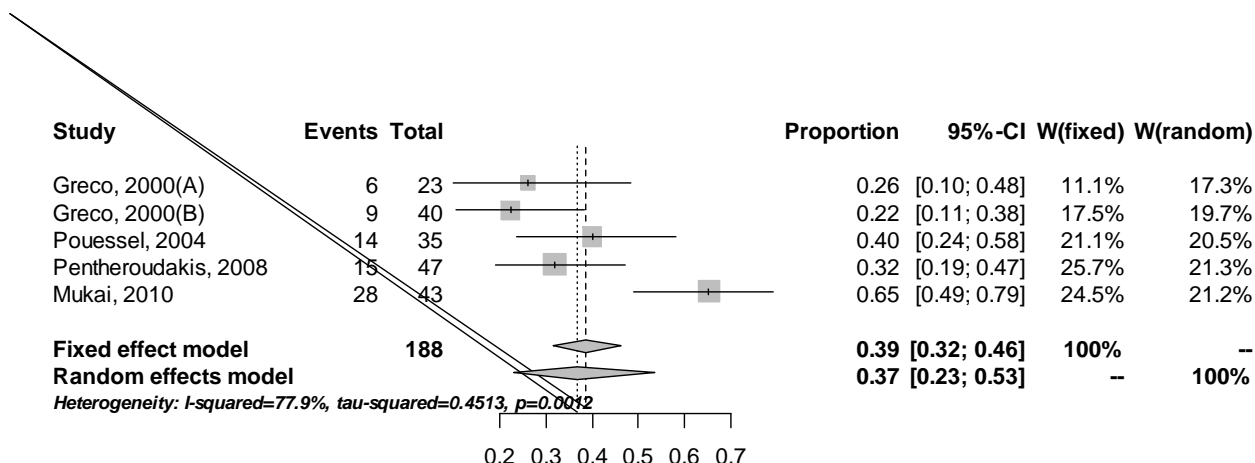
CO- całkowita odpowiedź, NO – niepełna odpowiedź;

Tabela 25. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy. Kontynuacja.

Punkty końcowe	Pentheroudakis . (2008)		Mukai (2010)	Podział histologiczny:			Podtypy:			Nishimori (2010)
	Interwencja N=47	Wynik analizy	Interwencja N = 43	Gruczolakorak	Niezróżnicowa ny	Kolczystokomó rkowy	limfadenopatia (przerzuty do węzłów chłonnych)	Przerzuty tylko do trzewi	Przerzuty tylko do kości i tkanek miękkich	Interwencja N=16
Odsetek najlepszej możliwej odpowiedzi na leczenie	32% (19%-47%) CO: 11% (95%CI 4%-23%) NO: 21% (95%CI 11%-36%)	Leczenie w oparciu o taksany oraz związki platyny jest szeroko wykorzystywane w leczeniu guzów litych. Spośród 12 badań opartych o taki schemat leczenie nowotworów o nieokreślonej lokalizacji odsetek odpowiedzi na leczenie oscyluje pomiędzy 22% a 48%, a mediana czasu przeżycia pomiędzy 8 a 13 miesięcy. Autorzy podkreślają fakt, uproszczonego schematu podawania docetakselu i karboplatyny, który wymaga krótszego czasu infuzji bez konieczności rygorystycznego i ściśle przestrzeganego nawadniania oraz brak występowania ciężkiej neurotoksyczności.	65,1% (95%CI: 48,0% – 78,4%) CO: 4; NO: 24	72,4 % CO: 4 NO: 17	41,7% 0 5	100% 0 2	73,1% 4 15	61,6% 1 8	0% 0 0	62,5% (95%CI 8,6-81,5%) CO: 1 NO: 9
Odsetek stabilnej choroby	17% (95%CI 8%-31%)	Opisany schemat leczenia paliatywnego jest wygodniejszy w podawaniu, szczególnie w warunkach opieki przyszpitalnej, gdzie przy każdym podaniu leków nie zaobserwowano żadnych reakcji alergicznych.	—	4	4	0	3	3	2	—
Odsetek braku odpowiedzi/postępująca choroba	36% (95%CI 26%-43%)	Opisane badanie charakteryzuje się 11% odsetkiem całkowitej remisji choroby (jak podkreślają autorzy na czas publikacji, najwyższy spośród wszystkich przeprowadzonych badań w tej grupie), jednak ze względu na obecność grupy o obniżonym ryzyku, a gdzie u pacjentów z przerzutami trzewnymi remisja choroby i zmniejszenie guza trwało bardzo krótko.	7 (16%)	4	3	0	4	2	1	—
Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS) (miesiące)	5.5 (95%CI 0.9-10.2)	Na optymistyczny wynik odpowiedzi na leczenie, ma także wpływ włączenia do grupy kobiet ze zidentyfikowanym typem raka jako słuźak rzekomy otrzewnej, który charakteryzuje się, zgodnie z przytoczoną literaturą, dobrą odpowiedzią na leczenie z wykorzystaniem współczesnych chemioterapeutyków.	5 (zakres 23-1462 dni)	Wnioski: Badanie jest kontynuacją wcześniejszego badania pilotażowego (patrz wyżej). Ogólna odpowiedź na leczenie wyniosła 65,1%. Autorzy podkreślają, że satysfakcjonujący odsetek odpowiedzi wynika z faktu włączenia do analizy dwóch grup pacjentów o dobrej prognozie: pacjenci z gruczolakorakiem oraz grupą z przerzutami tylko do węzłów chłonnych. Mediana przeżycia w zakresie 11,8 miesięcy nie została uznana za satysfakcjonującą, jednak wyniki są zbliżone do chemioterapii opartych o inne taksany i związki platyny.						8,7 (28 pacjentów)
Odsetek pacjentów bez progresji choroby	—		—							—
Odsetek pacjentów przeżywających bez progresji (1 rok, <2 lat)	—		—							—
Mediana ogólnego czasu przeżycia (miesiące)	16,2 (95%CI 4,6-27,8)	Autorzy konkludują, że wykorzystanie chemioterapii w oparciu o docetaksel i karboplatynę jest dogodną metodą leczenia paliatywnego w przebiegu choroby nowotworowej o nieokreślonej lokalizacji.	11,8 (zakres, 23-1462 dni)	W badaniu zaobserwowano głównie działania niepożądane ze strony układu żołądkowo-jelitowego pod postacią nudności i wymiotów, oraz nefrotoksyczności. Działania niepożądane były jednak w zakresie tolerowanym przez pacjentów i nie stanowiły poważnej bariery w procesie leczenia. Możliwe było zmniejszenie						22,7 (28 pacjentów)
Odsetek ogólnie	—		—							68,8 % (95%CI 40,6-91,5%)

Punkty końcowe	Pentheroudakis . (2008)	Mukai (2010)	Podział histologiczny:	Podtypy:	Nishimori (2010)
<p>przeżywających pacjentów (1 rok)</p> <p>Odsetek ogólnie przeżywających pacjentów (2 lata)</p> <p>Mediana czasu trwania odpowiedzi</p>	<p>—</p> <p>—</p>	<p>—</p> <p>—</p>	<p>rozmiaru działań niepożądanych poprzez zastosowanie odpowiednich leków przeciwwymiotnych i nawodnienia. Toksyczność hematologiczna nie została poddana dokładnej ocenie ze względu na opóźnienie w występowaniu swoistych symptomów możliwych do zaobserwowania w zakresie leczenia przyszpitalnego.</p> <p>Autorzy rekomendują zastosowanie schematu docetaksel i cisplatyna w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej w przypadku występowania przerzutów wyłącznie do węzłów chłonnych lub przy histopatologicznym zidentyfikowaniu nowotworu jako gruczolakoraka.</p>		<p>Wnioski:</p> <p>Autorzy podkreślają wysoki odsetek odpowiedzi na leczenie. Jednak należy mieć na uwadze, że spośród 28 uczestników tylko 16 zostało poddanych dalszej ocenie punktów końcowych. Jeden z pacjentów zmarł podczas przebiegu badania, ze względu na liczbę przerzutów do wątroby, ogólne złe rokowanie i wysokie ryzyko niewydolności oddechowej. Autorzy porównują rezultat badania z wynikami z innych krajów przemawiających na korzyść opisywanego. Ważnym czynnikiem wyróżniającym wymienione badanie jest populacja japońska.</p> <p>W analizie jednomianowej autorzy zidentyfikowali czynniki wpływające na prognozykę przebiegu choroby. Są nimi: ogólny stan (ECOG) w zakresie 2-4, przerzuty do wątroby, przerzuty do kości, przerzuty do płucnej, pozytywnym czynnikiem prognostycznym jest występowanie przerzutów wyłącznie do węzłów chłonnych. Natomiast negatywnymi czynnikami są: przerzuty do węzłów chłonnych trzewnych, zmiana rozsiana do wielu lokalizacji, oraz zły stan ogólny.</p> <p>Ponadto, autorzy wskazują na inne schematy terapeutyczne oparte o gemcytabinę, etopozyd lub irynotekan w połączeniu ze związkami platyny oraz taksanami - rezultaty są porównywalne.</p>
<p>CO- całkowita odpowiedź, NO – niepełna odpowiedź;</p>					

Komentarz analityka:



Rysunek 4. Wyniki meta-analizy 5 badań pierwotnych oceniających efektywność leczenia schematem zawierającym docetaksel pacjentów cierpiących na nowotwór o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej (opracowanie własne).

Spośród łącznie odnalezionych 7 badań wyselekcjonowano 5 badań pierwotnych. Pozostałe dwa badania zostały wyłączone – Mukai, 2003 – badanie pilotażowe (bardzo mała próba) oraz badanie Nishimori, 2010 – badanie retrospektywne. Dane zostały przeanalizowane z wykorzystaniem pakietu statystycznego CRAN R (wersja 3.0.2 (2013-09-25))[45] w tym procedury sumowania proporcji [metaprop()] z biblioteki meta. Przedstawione przedziały ufności mogą odbiegać nieznacznie od tych przytoczonych w badaniach oryginalnych ze względu na inną metodykę obliczania (wykorzystano logarytm wartości proporcji w celu znormalizowania ich rozkładu).

Ze względu na dużą heterogeniczność badań ($I^2 = 78\%$, $p < 0,05$) model o zmiennym efekcie odzwierciedla precyzyjniej sumaryczną wartość odsetka odpowiedzi na leczenie, który wynosi 37% (95%CI 23%-53%).

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Docetaksel

Przeciwwskazania i ostrzeżenia specjalne.

Nadwrażliwość na docetaksel. Neutropenia poniżej $1,5 \times 10^9/L$. Ciężka niewydolność wątroby. W trakcie podawania leku zalecana jest ścisła obserwacja chorych. Ze względu na ryzyko wystąpienia poważnych reakcji nadwrażliwości, lek można podawać wyłącznie jeśli dysponuje się odpowiednim wyposażeniem, niezbędnym do udzielania pomocy. U każdego pacjenta przed podaniem leku należy zastosować premedykację, aby zmniejszyć retencję płynów w organizmie oraz reakcje nadwrażliwości. Ze względu na duże ryzyko mielotoksyczności podczas terapii należy kontrolować obraz morfologiczny krwi, a leczenia nie należy wdrażać, jeśli liczba neutrofilów nie osiągnie wartości powyżej 1,5 tys./mm³. Szczególnie ostrożnie stosować u pacjentów, u których stężenie bilirubiny we krwi przewyższa prawidłową wartość, aktywność aminotransferaz we krwi przekracza 3,5-krotnie wartości prawidłowe i aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi przewyższa ponad 6-krotnie wartości prawidłowe. Brak danych odnośnie stosowania leku w chemioterapii skojarzonej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Ciąża. Nie należy stosować. W trakcie leczenia i przez co najmniej 3 mieś. po jego za-kończeniu zaleca się stosowanie antykoncepcji. Karmienie piersią. W okresie stosowania leku należy przerwać karmienie piersią. Dzieci. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku u dzieci nie zostały określone.

Działania niepożądane. Mielosupresja: neutropenię, małopłytkowość, niedokrwistość. Reakcje nadwrażliwości na lek (mogą wystąpić kilka minut po podaniu leku): zaczerwienienie twarzy, reakcje skórne, duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia. Retencja płynów (obrzęki i wysięki w jamach ciała spowodowane zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych). Objawy o niewielkim nasileniu (ograniczone reakcje skórne, uderzenia gorąca) nie wymagają przerwania leczenia. Natomiast w przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, spastyczny skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, wlew leku należy natychmiast przerwać. Inne objawy niepożądane: neuropatie obwodowe,

zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka); hepatotoksyczność: zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, zapalenie wątroby; zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zmiany skórne typu zmian rumieniowych na kończynach z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem naskórka, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca, wyłysienie, bóle mięśni, osłabienie, odczyny miejscowe. Rzadko zespół ostrych zaburzeń oddechowych i śródmiąższowe zapalenie płuc. Rzadko łązawienie z zapaleniem lub bez zapalenia spojówek. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych choroby powinni otrzymywać premedykację kortykosteroidami.

Dawkowanie. W dniu poprzedzającym rozpoczęcie leczenia docetaksem oraz przez kolejne 2 dni wymagana jest premedykacja, np. deksametazon doustnie w dawce 8 mg 2 razy na dobę. Docetaksel podaje się dożylnie w 1-godzinny wlew - leczenie powtarzane co 3 tygodnie w dawkach: rak piersi - 60-100 mg/m² pc, w leczeniu pierwszego rzutu – 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z doksorubicyną podawaną w dawce 50 mg/m² pc; rak jajnika - 100 mg/m² pc; nie-drobnokomórkowy rak płuca - 75-100 mg/m² pc. w monoterapii lub maksymalnie 75 mg/m² pc. w chemioterapii skojarzonej z pochodnymi platyny; rak żołądka w leczeniu pierwszego rzutu - 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem; rak gruczołu krokowego - 75 mg/m² pc, rak głowy i szyi 75 mg/m² pc w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem. Leku nie należy podawać, jeśli liczba neutrofilów jest mniejsza niż 1,5 tys. komórek/mm³. U pacjentów, u których w czasie stosowania leku wystąpi gorączka w przebiegu neutropenii, liczba neutrofilów jest mniejsza niż 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż tydzień, występują odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę leku należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. lub z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. powyższe objawy utrzymują się, docetaksel należy odstawić. U pacjentów, u których aktywność aminotransferaz we krwi przekracza 1,5-krotnie wartości prawidłowe i aktywność fosfatazy alkalicznej we krwi przewyższa 2,5-krotnie wartości prawidłowe, zalecana dawka leku wynosi 75 mg/m² pc. U chorych, u których stężenie bilirubiny w surowicy przewyższa prawidłową wartość, aktywność aminotransferaz przewyższa 3,5-krotnie wartości prawidłowe i aktywność fosfatazy alkalicznej przewyższa ponad 6-krotnie wartość prawidłową, nie zaleca się zmniejszenia dawki leku, lecz należy rozważyć stosowanie docetakselu z zachowaniem szczególnej ostrożności.

Lek należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii nowotworów, wyłącznie w warunkach szpitalnych po uprzednim zastosowaniu opisanej wyżej premedykacji. Docetaksel należy rozpuszczać w 5% roztworze glukozy lub 0,9% roztworze NaCl. Największe stężenie leku nie powinno przekraczać 0,3 mg/mL, dlatego w 500 mL 5% roztworu glukozy można rozpuścić nie więcej niż 150 mg. Jeśli trzeba podać większą dawkę, należy ją rozpuścić w większej objętości roztworu. Roztwór docetakselu zachowuje trwałość przez 8 h. W trakcie leczenia należy kontrolować obraz morfologiczny krwi oraz czynność wątroby i w zależności od wyników tych badań modyfikować dawki w trakcie leczenia. W trakcie terapii należy dokładnie monitorować pacjentów, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, np. wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze.

Tabela 26. Zestawienie działań niepożądanych na podstawie przytoczonych badań pierwotnych nad schematami zawierającymi docetaksel.

Punkty końcowe	Mukai (2003)		Pouessel (2004)		Greco (2000) (A)		Greco (2000) (B)		Pentheroudaki. (2008)		Mukai (2010)				Nishimori (2010)				
	N=5		N=35		N=23		N=47		N=47		N=43				N=16				
stopień toksyczności:	1-4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Neutropenia	—	0	2	31	17					6	6	6	5	8	8				
Trombocytopenia	—	0	0	0	1	2% cykli		2		1	1	0	0	1	1	4	1	0	1
Anemia	—	0	0	1	0					2	1	9	11	7	3	6	6	1	0
Gorączka neutropeniczna	—									3		—	—	6	0				
Zaparcia	—																		
Nudności i wymioty	nudności: 1					8	8	4				12	5	13	0	3	5	4	0
	wymioty: 1											9	10	3	0				
Bóle mięśni	—									1	0								
Biegunka	1			2	0	2				1	0	6	5	2	0	2	0	0	0
Neuropatia obwodowa	—								3			6	3	0	0				
Zapalenie błon śluzowych	1			1	0							21	3	0	0				
Leczenie szpitalne	—																		
Zgon	—			1															
Oslabienie	—									1	1								
Nefrotoksyczność	—											1	5	—	—				
Sepsa/Infekcja	Infekcja: 1																		
Hepatotoksyczność	—									0	1								
Gorączka (nieneutropeniczna)	—						3	6											
Leukopenia	—	1	1				14	20	4			9	10	7	3	0	5	7	3
Zapalenie skóry					1	0													
Obrzęki obwodowe					0	1						14	4	0	0				
Astenia					2	1													
Przerwanie leczenia							7	5											
Zmiana paznokci												7	5	0	0				
Granulocytopenia																0	1	3	11

Punkty końcowe	Mukai (2003)		Pouessel (2004)		Greco (2000) (A)		Greco (2000) (B)		Pentheroudaki. (2008)		Mukai (2010)				Nishimori (2010)				
	N=5		N=35		N=23		N=47		N=47		N=43				N=16				
stopień toksyczności:	1-4	3	4	3	4	3	4	3	4	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Hiponatremia																11	0	3	0
Podwyższony poziom bilirubiny w surowicy																2	0	1	0
Podwyższony poziom kreatyniny w surowicy																7	0	0	0
Alergia																0	0	2	0

Ewerolimus (Afinitor) [19]

Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Nieinfekcyjne zapalenie płuc:

Nieinfekcyjne zapalenie płuc jest efektem klasowym pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Przypadki wystąpienia nieinfekcyjnego zapalenia płuc (m.in. śródmiąższowego zapalenia płuc) zostały opisane u pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor. Niektóre przypadki były niekiedy ciężkie, a w rzadkich przypadkach, choroba prowadziła do śmierci. Rozpoznanie nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć u pacjentów z niespecyficznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi ze strony układu oddechowego, takimi jak niedotlenienie, wysięk do opłucnej, kaszel lub duszność oraz u pacjentów, u których wykluczono, za pomocą odpowiednich metod diagnostycznych, zakaźne, nowotworowe lub niemiedyczne przyczyny występujących objawów. Pacjentów należy poinformować o konieczności natychmiastowego zgłaszania nowych lub pogorszeniu istniejących objawów ze strony układu oddechowego.

Jeżeli u pacjentów wystąpią zmiany w obrazie radiologicznym sugerujące nieinfekcyjne zapalenie płuc, a jednocześnie występują nieliczne objawy kliniczne lub objawy nie występują, podawanie produktu leczniczego Afinitor można kontynuować bez konieczności zmiany dawkowania. W przypadku wystąpienia objawów o umiarkowanym nasileniu (2. stopnia) lub ciężkim nasileniu (3. stopnia) wskazane może być podawanie kortykosteroidów, aż do momentu ustąpienia objawów klinicznych.

Zakażenia:

Afinitor ma właściwości immunosupresyjne i może zwiększać podatność pacjentów na zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe lub pierwotniakowe, w tym zakażenia patogenami oportunistycznymi. U pacjentów przyjmujących Afinitor występowały zakażenia miejscowe i ogólnoustrojowe, w tym zapalenie płuc, inne zakażenia bakteryjne, inwazyjne zakażenia grzybicze, takie jak aspergiloza lub kandydoza i zakażenia wirusowe, w tym reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B. Niektóre z wyżej wymienionych zakażeń charakteryzował ciężki przebieg (np. wystąpienie posocznicy, niewydolności oddechowej lub niewydolności wątroby), a część z nich prowadziła do śmierci.

Lekarze i pacjenci powinni być świadomi zwiększonego ryzyka wystąpienia zakażenia w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor. Przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor należy całkowicie wyleczyć wszystkie istniejące zakażenia. Podczas podawania produktu leczniczego Afinitor, należy uważnie obserwować, czy nie pojawiają się podmiotowe i przedmiotowe objawy zakażenia: jeśli rozpoznano zakażenie, należy natychmiast rozpocząć właściwe leczenie i rozważyć przerwanie lub zaprzestanie podawania produktu leczniczego Afinitor.

Jeżeli rozwinie się inwazyjne zakażenie grzybicze, należy natychmiast przerwać na stałe podawanie produktu leczniczego Afinitor, a pacjentowi podać odpowiednie leki przeciwgrzybicze.

Reakcje nadwrażliwości:

U pacjentów stosujących ewerolimus obserwowano reakcje nadwrażliwości, obejmujące m. in. anafilaksję, duszność, zaczerwienienie twarzy, ból w klatce piersiowej lub obrzęk naczynioruchowy (np. obrzęk dróg oddechowych lub języka z zaburzeniami oddychania lub bez tych zaburzeń).

Owrzodzenie jamy ustnej:

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. W takich przypadkach zalecane jest leczenie miejscowe, należy jednak unikać stosowania płynów do płukania jamy ustnej zawierających alkohol, nadtlenki, jod i wyciągi z tymianku, ponieważ mogą one zaostrzać objawy. Nie należy stosować leków przeciwgrzybiczych, jeżeli nie zdiagnozowano zakażenia grzybiczego.

Przypadki niewydolności nerek:

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor obserwowano przypadki niewydolności nerek (w tym ostrą niewydolność nerek), niektóre ze skutkiem śmiertelnym. Należy kontrolować czynność nerek

szczególnie u pacjentów, u których występują inne czynniki ryzyka, które dodatkowo mogą zaburzać czynność nerek.

Badania laboratoryjne

Czynność nerek:

Zgłaszano zwiększone stężenie kreatyniny w surowicy, najczęściej niewielkie, i białkomocz. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować czynność nerek, w tym stężenie azotu mocznikowego we krwi (BUN), stężenie białka w moczu i stężenie kreatyniny w surowicy.

Stężenie glukozy we krwi:

Obserwowano przypadki hiperglikemii. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować stężenie glukozy w surowicy na czczo. Częstsze kontrolowanie zaleca się, kiedy produkt leczniczy Afinitor jest podawany jednocześnie z innymi produktami leczniczymi, które mogą spowodować hiperglikemię. Jeśli jest to możliwe, należy dążyć do uzyskania optymalnej kontroli glikemii przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor.

Stężenie lipidów we krwi:

U pacjentów przyjmujących produkt leczniczy Afinitor obserwowano przypadki dyslipidemii (w tym hipercholesterolemii i hipertriglicerydemii). Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia, kontrolować stężenie cholesterolu i triglicerydów we krwi, a także zastosować odpowiednie leczenie.

Parametry hematologiczne:

Zgłaszano zmniejszone stężenia hemoglobiny i liczby limfocytów, neutrofilii i płytek krwi. Zaleca się, aby przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego Afinitor oraz okresowo w trakcie leczenia kontrolować wyniki morfologii krwi.

Rakowiaki

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, wieloośrodkowym badaniu z udziałem pacjentów z rakowiakami, Afinitor w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem porównywano z placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. W badaniu nie uzyskano pierwszorzędowego punktu końcowego skuteczności (PFS, ang. progression free survival), a pośrednia analiza (OS, ang. overall survival) wykazała liczbową przewagę na korzyść grupy otrzymującej placebo w skojarzeniu z długo działającym oktreotydem. Z tego względu, bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z rakowiakami nie zostały ustalone.

Interakcje

Należy unikać równoczesnego podawania inhibitorów i induktorów CYP3A4 i (lub) wielolekowej pompy glikoproteiny P (PgP) z produktem leczniczym Afinitor. Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podawania umiarkowanych inhibitorów lub induktorów CYP3A4 i (lub) PgP, należy rozważyć dostosowanie dawki produktu leczniczego Afinitor w oparciu o przewidywane AUC

Jednoczesne podawanie z silnymi inhibitorami CYP3A4 skutkuje dramatycznym wzrostem stężenia ewerolimusu w osoczu. Obecnie nie ma wystarczających danych pozwalających na dostosowanie dawkowania w takiej sytuacji. Dlatego jednoczesne podawanie produktu leczniczego Afinitor i silnych inhibitorów nie jest zalecane.

Należy zachować ostrożność stosując produkt leczniczy Afinitor w skojarzeniu z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym z uwagi na możliwość wystąpienia interakcji. Jeśli produkt leczniczy Afinitor jest podawany z doustnymi substratami CYP3A4 o wąskim indeksie terapeutycznym (np. pimozydem, terfenadyną, astemizolem, cisaprydem, chinidyną lub pochodnymi alkaloidów sporyszu), pacjenta należy monitorować w kierunku działań niepożądanych opisanych w drukach informacyjnych doustnych substratów CYP3A4.

Zaburzenia czynności wątroby:

Ekspozycja na ewerolimus była zwiększona u pacjentów z łagodnymi (A wg skali Child-Pugh), umiarkowanymi (B wg skali Child-Pugh) i ciężkimi (C wg skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby.

Stosowanie produktu Afinitor jest zalecane wyłącznie u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (C wg skali Child-Pugh), jeśli potencjalna korzyść z leczenia przewyższa ryzyko.

Aktualnie brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa lub skuteczności klinicznej potwierdzających zalecenia dotyczące dostosowania dawkowania w przypadku działań niepożądanych u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Szczepienia

Należy unikać podawania żywych szczepionek w trakcie leczenia produktem leczniczym Afinitor

Laktoza

Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy (typu Lapp) lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Komplikacje związane z gojeniem się ran

Utrudnione gojenie się ran to efekt klasowy pochodnych rapamycyny, w tym produktu leczniczego Afinitor. Należy zachować ostrożność podczas przyjmowania produktu leczniczego Afinitor w okresie okołoperacyjnym.

Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet:

Kobiety w wieku rozrodczym w trakcie przyjmowania ewerolimusu i w okresie do 8 tygodni po zakończeniu leczenia muszą stosować wysoce skuteczną antykoncepcję (np. doustną, iniekcyjną, lub implantowaną niezawierającą estrogenów hormonalną metodę kontroli narodzin, antykoncepcję opartą na progesteronie, histerektomię, podwiązanie jajowodów, całkowitą abstynencję, metody barierowe, wkładkę wewnątrzmaciczną i (lub) sterylizację kobiet /mężczyzn). W przypadku mężczyzn nie ma przeciwwskazań do poczęcia dziecka w trakcie leczenia ewerolimusem.

Ciąża

Nie ma wystarczających danych na temat stosowania ewerolimusu u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję, w tym działanie toksyczne na zarodek i płód. Potencjalne zagrożenie dla człowieka nie jest znane.

Nie zaleca się podawania ewerolimusu kobietom w ciąży i kobietom w okresie rozrodczym, które nie stosują antykoncepcji.

Karmienie piersią

Brak danych na temat przenikania ewerolimusu do mleka kobiet karmiących. U samic szczurów ewerolimus i (lub) jego metabolity z łatwością przenikają do mleka. Z tego względu kobiety przyjmujące ewerolimus nie powinny karmić piersią.

Płodność

Nie wiadomo, czy ewerolimus powoduje niepłodność u mężczyzn i kobiet, jednak u pacjentek obserwowano brak miesiączki (wtórny brak miesiączki i inne zaburzenia menstruacyjne) i związane z tym zaburzenia równowagi hormonu luteinizującego (LH)/hormonu folikulotropowego (FSH). Na podstawie obserwacji nieklinicznych stwierdza się możliwość upośledzenia płodności mężczyzn i kobiet w trakcie podawania ewerolimusu.

Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu. Pacjentów należy poinformować, że powinni zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn, jeśli w trakcie leczenia produktem Afinitor będą odczuwać zmęczenie.

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 406 pacjentów biorących udział w ośmiu badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor, w skład których wchodziły cztery randomizowane, z podwójnie zaślepioną próbą, kontrolowane placebo badania III fazy i cztery badania II fazy w ramach zatwierdzonych wskazań.

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

Najczęstsze działania niepożądane stopnia 3-4 (częstość występowania $\geq 1/100$ do $< 1/10$) to zapalenie jamy ustnej, niedokrwistość, hiperglikemia, zmęczenie, zakażenia, zapalenie płuc, biegunka, osłabienie, małopłytkowość, neutropenia, duszność, białkomocz, limfopenia, hipofosfatemia, wysypka i nadciśnienie. Nasilenie działań niepożądanych stopniowano wg CTCAE, wersja 3.0.

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Poniżej przedstawiono częstość występowania działań niepożądanych na podstawie zbiorczych danych w łącznej populacji ocenianej pod względem bezpieczeństwa. Wszystkie działania niepożądane, zgłaszane w badaniu głównym, oparto na częstości występowania, zaczynając od najczęściej występującego. Działania niepożądane zostały przedstawione zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA oraz klasyfikacją częstości. Kategorie częstości określone są zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania objawy niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 27. Działanie niepożądane zgłoszone w badaniach klinicznych Zakażenia i zarażenia pasożytnicze.

Bardzo często	Zakażenia ^{a, *}
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	Niedokrwistość
Często	Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia
Niezbyt często	Pancytopenia
Rzadko	Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często	Nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia
Często	Hipertriglicydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia
Zaburzenia psychiczne	
Często	Bezsenna
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Zaburzenia smaku, ból głowy

Niezbyt często	Brak smaku
Zaburzenia oka	
Często	Obrzęk powiek
Niezbyt często	Zapalenie spojówek
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	Zastoinowa niewydolność serca
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Nadciśnienie, krwotok
Niezbyt często	Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	Zapalenie płuc c, krwawienie z nosa
Często	Kaszel, duszność
Niezbyt często	Krwioplucie, zatorowość płucna
Rzadko	Zespół ostrej niewydolności oddechowej
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	Zapalenie jamy ustnej d, biegunka, mdłości, wymioty
Często	Suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy usnej, niestrawność, utrudnienia połknięcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	Zwiększona aktywność aminotransferazy alaninowej, zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	Wysypka, świąd
Często	Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręką-stopą, złuszczenie skóry, zmiany skórne
Rzadko	Obrzęk naczynioruchowy
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Często	Ból stawów
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	Białkomocz*, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek*
Niezbyt często	Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek*
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	
Niezbyt często	Nieregularne miesiączkowanie
Rzadko	Brak miesiączki
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	Zmęczenie, obrzęk obwodowy, osłabienie
Często	Gorączka
Niezbyt często	Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego
Rzadko	Utrudnione gojenie się ran
Badania diagnostyczne	
Bardzo często	Zmniejszenie masy ciała

* Patrz także podpunkt „Opis wybranych działań niepożądanych”

^a W tym wszystkie działania 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]

^b W tym inne krwawienia niewymienione osobno

^c 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

^d W tym (bardzo często) zapalenie jamy ustnej, (często) aftowe zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie jamy ustnej i języka i (niezbyt często) ból języka, zapalenie języka

Opis wybranych działań niepożądanych

W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z ciężkimi przypadkami reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, włącznie z przypadkami prowadzącymi do zgonu. Reaktywacja zakażenia jest spodziewanym działaniem w okresie występowania immunosupresji. W badaniach klinicznych oraz na podstawie zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, stwierdzono związek ewerolimusu z przypadkami niewydolności nerek (włącznie z przypadkami prowadzącymi do śmierci) i białkomoczem. Zaleca się kontrolowanie czynności nerek.

W badaniach klinicznych i na podstawie zgłoszeń spontanicznych zebranych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, podawanie ewerolimusu wiązano z przypadkami braku miesiączki (wtórnego braku miesiączki i innych zaburzeń menstruacyjnych).

Osoby w podeszłym wieku

W łączonej populacji, ocenianej pod względem bezpieczeństwa, 36% pacjentów leczonych produktem leczniczym Afinitor było w wieku ≥ 65 lat. Liczba pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane prowadzące do zakończenia leczenia była wyższa w grupie pacjentów w wieku ≥ 65 lat (19% vs. 12%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były: zapalenie płuc, zapalenie jamy ustnej, uczucie zmęczenia i duszność.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

Przedawkowanie

Dane na temat przedawkowania u ludzi są bardzo ograniczone. Po podaniu pojedynczej dawki do 70 mg obserwowano akceptowalną tolerancję. W każdym przypadku przedawkowania należy stosować ogólne środki wspomagające.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania docetakselu bądź ewerolimusu na stronach URPL, EMA i FDA.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych, w tym badań randomizowanych z grupą kontrolną, odstąpiono od wykonania analizy.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym raportem analityk AOTM wystąpił z prośbą o stanowisko do 9 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedzi jedynie od dwóch ekspertów, w tym konsultanta wojewódzkiego w dz. onkologii i hematologii dziecięcej.

Konsultanci wyrażają zbieżne argumenty dotyczące finansowania docetakselu – jego użycie jest uzasadnione zgodnie z praktyką kliniczną. Argumentem przemawiającym przeciw jest fakt przeprowadzonych badań na małych grupach pacjentów, ze względu na częste użycie docetakselu po niepowodzeniu leczenia pierwszej, a nawet drugiej linii (dot. pacjentów pediatrycznych). W przypadku ewerolimusu eksperci podkreślają brak istotnych badań klinicznych w przypadku leczenia nowotworów o nieznanym punkcie wyjścia. Podkreślano także brak obiektywnych danych na skuteczność zastosowania ewerolimusu w leczeniu guzów litych u dzieci.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Pismem z dnia 15.01.2014 znak MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 18 substancji czynnych, w tym ewerolimus (Afinitor) oraz docetaksel we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia wraz z jednoczesnym określeniem maksymalnego poziomu finansowania ze środków publicznych.

Problem zdrowotny

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

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

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-FU (pięcio-fluorouracyl), oksaliplatyna i cisplatyna, paklitaksel (taksany), a także gemcytabina, karboplatyna oraz doksorubicyna. W przypadku leczenia nowotworów u pacjentów pediatrycznych wymieniono schemat CEVAIE, topotekan oraz irynotekan (leczenie opornych mięsaków). Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi chemioterapeutykami.

Dotychczas Agencja przeprowadziła dwie oceny, które związane są merytorycznie z przedmiotową analizą. Dotyczyły one m.in. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji przy wykorzystaniu produktu leczniczego DOTATATE-177Lu oraz kapecytabiny.

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1 przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości. Natomiast w przypadku drugiej substancji Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie z finansowania ze środków publicznych terapii obejmującej podanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono łącznie 5 opracowań wtórnych dotyczących leczenia docetaksem. Jedno jest meta-analizą, kolejne spełnia kryteria przeglądu systematycznego i zawiera informacje dotyczące leczenia opartego o docetaksel w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Pozostałe 3 publikacje są badaniami przeglądowymi jednak zostały wzięte pod uwagę ze względu na bogate piśmiennictwo. Wymienione badania nie przedstawiają leczenia w populacji pacjentów pediatrycznych.

Odnaleziono jedno opracowanie wtórne zawierające informacje dot. zastosowania ewerolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynych, w tym także o nieokreślonym punkcie wyjścia. Z zakresu badań pierwotnych odnaleziono jedno badanie I fazy, jednak nie jest ono ściśle związane z przedmiotem analizy i nie zostało włączone do niniejszego raportu.

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związku platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny taksany (w tym docetaksel) czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

W opracowaniu Lee i wsp. (2013) autorzy skupili się na porównaniu schematów terapeutycznych opartych taksany oraz związku platyny. Dokonano analizy ilościowej porównującej między innymi z monoterapiami opartymi o inne leki. Autorzy wskazują na raport NICE (2010) gdzie wnioskowano, że chemioterapia zawierająca paklitaksel oraz karboplatinę, wiązała się z osiągnięciem najwyższego QALY spośród analizowanych schematów chemioterapeutycznych, jednak prawdopodobieństwo, że leczenie byłoby kosztowo efektywne zostało oszacowane poniżej 50%. NICE podkreśla także brak jednoznacznego, skutecznego klinicznie schematu leczenia w przypadku nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.

Obliczono, że leczenie w oparciu o taksany (w tym 4 badania jednoramienne w oparciu o schemat zawierający docetaksel) przedłuży medianę przeżycia o 1,52 miesiąca (95%CI: 0,12-2,92; p=0,03) oraz podnosi odsetek pacjentów przeżywających rok od diagnozy o ok. 6,25% (95%CI: 0,05-12,55; p=0,05). Niemniej, podobny wynik nie został zaobserwowany w przeżyciu 2-letnim pacjentów. Autorzy wnioskuje, że sugerowana poprawa może wskazywać na skuteczny klinicznie wpływ chemioterapii opartej o taksany.

Stella i wsp. (2012) podkreślają bezpieczne i dobrze tolerowane leczenie w oparciu o docetaksel, natomiast Adenis i wsp. (2010) w oparciu o 3 badania jednoramienne nie wykazali statystycznie istotnej przewagi leczenia schematem w oparciu o docetaksel nad pozostałymi chemioterapiami. W opracowaniu Pavlidisa i wsp. (2003) (oparte o 4 badania pierwotne) zwrócono uwagę na potencjał zastosowaniu połączenia taksanów (docetakselu oraz paklitakselu) ze związkami platyny w leczeniu pacjentów o gorszym rokowaniu.

W badaniu przeglądowym Polish i wsp. (2011) omawiającym leczenie nowotworów bez określenia umiejscowienia, jednak przy identyfikacji histopatologicznej (nowotwór neuroendokryny dobrze lub umiarkowanie zróżnicowany) autorzy zalecają zastosowanie schematów wg zaleceń NCCN – jako pierwsza linia leczenia oktreotyd lub resekcja. W oparciu o jedno badanie randomizowane (III fazy nowotworu neuroendokrynego trzustki) i w przypadku dobrze lub umiarkowanie zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych z obecnością antygenu Ki-67 (>20%), lub tych z bardziej agresywnym przebiegiem, zastosowanie ewerolimusu jest polecane w celu kontrolowania postępującej choroby.

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa docetakselu został określony w charakterystyce produktu leczniczego. Do działań niepożądanych zgodnie z charakterystyką należą m.in. neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość. Reakcje nadwrażliwości na lek (mogą wystąpić kilka minut po podaniu leku): zaczerwienienie twarzy, reakcje skórne, duszność, obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, tachykardia. Retencja płynów (obrzęki i wysięki w jamach ciała spowodowane zwiększoną przepuszczalnością naczyń włosowatych). Objawy o niewielkim nasileniu (ograniczone reakcje skórne, uderzenia gorąca) nie wymagają przerwania leczenia. Natomiast w przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, spastyczny skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, wlew leku należy natychmiast przerwać. Inne objawy niepożądane: neuropatie obwodowe, zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty, biegunka); hepatotoksyczność: zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie stężenia bilirubiny, fosfatazy alkalicznej, zapalenie wątroby; zapalenie błon śluzowych jamy ustnej, zmiany skórne typu zmian rumieniowych na kończynach z obrzękiem i następującym po nim złuszczeniem naskórka, niedociśnienie tętnicze i zaburzenia rytmu serca, wyłysienie, bóle mięśni, osłabienie, odczyny miejscowe. Rzadko zespół ostrych zaburzeń oddechowych i śródmiąższowe zapalenie płuc. Rzadko łzawienie z zapaleniem lub bez zapalenia spojówek. W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia objawów niepożądanych chorzy powinni otrzymywać premedykację kortykosteroidami. Lek należy podawać pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w chemioterapii nowotworów, wyłącznie w warunkach szpitalnych po przednim zastosowaniu premedykacji.

Na podstawie 7 badań pierwotnych (Mukai, 2003, 2010; Pouessel 2004; Greco, 2000a, 2000b; Pentheroudaki, 2008; Nishimori, 2010) opisujących skuteczność schematów chemioterapeutycznych zawierających docetaksel w przedmiotowym wskazaniu, oceniono toksyczność głównie w zakresie 3-4 stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, neutropenia, leukopenia oraz anemia.

Profil bezpieczeństwa Afinitoru (ewerolimus) został określony wyłącznie na podstawie charakterystyki produktu leczniczego. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (występującymi $\geq 1/10$) zgromadzonymi z danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania są (w malejącej kolejności): zapalenie jamy ustnej, wysypka, zmęczenie, biegunka, zakażenia, mdłości, zmniejszenie apetytu, niedokrwistość, zaburzenie smaku, zapalenie płuc, zmniejszenie wagi ciała, obrzęk obwodowy, osłabienie, świąd, krwawienie z nosa, hiperglikemia, hipercholesterolemia, ból głowy i wymioty.

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

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN 2014, ESMO 2010), gdzie podanie docetakselu znajduje się w schematach chemioterapeutycznych leczenia nowotworów o potwierdzonym histopatologicznie charakterze jako gruczolakorak oraz rak kolczystokomórkowy. ESMO wskazuje na podanie docetakselu w leczeniu paliatywnym, a ponadto na zastosowanie ewerolimusu w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji w przypadku histopatologicznego potwierdzenia zmiany jako nowotwór neuroendokryny. Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokryny (ENETS) na podstawie doniesień badania III fazy (gdzie wśród pacjentów odnotowano przypadki zmian o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej), zwrócono uwagę na potencjalną możliwość wykorzystania tej substancji, gdy pozostałe dostępne metody zawiodą.

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

Status i warunki finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, docetaksel jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach programów lekowych: Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C-34) – docetaksel w II linii leczenia (załącznik programu B.6.) oraz Leczenie raka piersi (ICD-10 C50) (załącznik B.9) – Leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem. Ewerolimus jest finansowany ze środków publicznych w ramach dwóch programów lekowych: Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64) (załącznik B.10.) oraz Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4) (załącznik B.53).

Docetaksel oraz ewerolimus zostały sfinansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej wyłącznie w roku 2013 (zgodnie z wykazem danych na lata 2011-2013) na kwoty odpowiednio: 1198,50 PLN (2 pacjentów) 85643,65 PLN (1 pacjent).

8. Piśmiennictwo

1. Litwiniuk M, Krzakowski M: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. 2013th edition. Volume 1; 2013.
2. **Nowotwory niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu, nowotwory mnogie (C76-C80, C97)** [<http://onkologia.org.pl/nawotwory-niedokladnie-okreslone-wtorne-nieokreslonym-umiejscowieniu-nowotwory-mnogie-c76-cc80-c97/>]
3. **ChPL - 5-Fluorouracil–Ebewe, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji.** .
4. **CHPL - Fluorouracyl Vp, 50mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji.** .
5. **ChPL- Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub wlewu.** .
6. **ChPL - Cisplatin Teva, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
7. **ChPL - Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
8. **ChPL - Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
9. **Cisplatyna (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach** [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=187]
10. **ChPL - Oxaliplatin Teva, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
11. **ChPL - Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
12. **ChPL - Oxaliplatin-Ebewe, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
13. **ChPL - Oxaliplatin-Ebewe, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji.** .
14. **ChPL - Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
15. **ChPL - Sandostatin, 50 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.); Sandostatin, 100 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.).** .
16. **ChPL - Sandostatin LAR, 10, 20, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań.** .
17. **Docetaksel (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach** [http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=244]
18. Podlewski J, Chwalibogowska-Podlowska A: *Leki Współczesnej Terapii.* XIX. Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009.
19. **Charakterystyka produktu leczniczego - Afinitor 2,5 mg tabletki.** .
20. **ChPL - Docetaxel Accord, 20 mg/0,5 ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji.** .
21. **ChPL - Docetaxel Hospira, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
22. **ChPL - Docetaxel Teva Generics, 20 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.** .
23. **ChPL - Docetaxel-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji.** .
24. **Rekomendacja nr 149/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.** .
25. **Rekomendacja nr 43/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie kapecytyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia), realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.** .
26. *Clinical Practice Guidelines in Oncology - Occult Cancer.* National Comprehensive Cancer Network; 2014.
27. Fizazi K, Greco FA, Pavlidis N, Pentheroudakis G: **Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Ann Oncol 2011, **22**(suppl 6):vi64–vi68.
28. Pavlidis N., Briasoulis E., Pentheroudakis G.: **Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** Annals of Oncology 2010.
29. Pavel M., Baudin E., Couvelard A., Krenning E., Oberg K., Steinmuller T., Anlauf M., Wiedenmann B., Salazar R.: **ENETS consensus guidelines for the management of patients with liver and other distant metastases from neuroendocrine neoplasms of**

foregut, midgut, hindgut, and unknown primary.
Neuroendocrinology 2012, **95**:157–176.

30. National Guideline Clearinghouse | Metastatic malignant disease of unknown primary origin. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin.

[<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=24123>]
]

31. Fowell A: Metastatic malignant disease of unknown primary origin. Full Guideline. CG104. .

32. Lee J., Hahn S., Kim D.-W., Kim J., Kang S.N., Rha S.Y., Lee K.B., Kang J.-H., Park B.-J.: Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: A systematic review and meta-analysis. Journal of Cancer 2013:39–48.

33. Greco F.A., Erland J.B., Morrissey L.H., Burris III H.A., Hermann R.C., Steis R., Thompson D., Gray J., Hainsworth J.D.: Carcinoma of unknown primary site: Phase II trials with docetaxel plus cisplatin or carboplatin. Annals of Oncology 2000, **11**:211–215.

34. Mukai H., Watanabe T., Ando M., Katsumata N.: Unknown primary carcinoma: A feasibility assessment of combination chemotherapy with cisplatin and docetaxel. International Journal of Clinical Oncology 2003, **8**:23–25.

35. Amela E.Y., Lauridant-Philippin G., Cousin S., Ryckewaert T., Adenis A., Penel N.: Management of “unfavourable” carcinoma of unknown primary site: Synthesis of recent literature. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2012:213–223.

36. Mukai H., Katsumata N., Ando M., Watanabe T.: Safety and efficacy of a combination of docetaxel and cisplatin in patients with unknown primary cancer. American Journal of Clinical Oncology 2010, **33**:32–35.

37. Greco F.A., Gray J., Burris III H.A., Erland J.B., Morrissey L.H., Hainsworth J.D.: Taxane-based chemotherapy for patients with carcinoma of unknown primary site. Cancer Journal 2001, **7**:203–212.

38. Pouessel D, Culine S, Becht C, Ychou M, Romieu G, Fabbro M, Cupissol D, Pinguet F: Gemcitabine and docetaxel as front-line chemotherapy in patients with carcinoma of an unknown primary site. Cancer 2004, **100**:1257–1261.

39. Stella G.M., Senetta R., Cassenti A., Ronco M., Cassoni P.: Cancers of unknown primary origin: Current perspectives and future therapeutic strategies. Journal of Translational Medicine 2012, **10**.

40. Adenis A., Ferte C., Penel N.: Phase II trials in patients with carcinoma of unknown primary: A pooled data analysis. Investigational New Drugs 2010, **28**:178–184.

41. Pavlidis N., Briasoulis E., Hainsworth J., Greco F.A.: Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. Journal of Cancer 2003, **39**:1990–2005.

42. Polish A., Vergo M.T., Agulnik M.: Management of neuroendocrine tumors of unknown origin. Journal of the National Comprehensive Cancer Network 2011, **9**:1397–1402.

43. Pentheroudakis G, Briasoulis E, Kalofonos HP, Fountzilas G, Economopoulos T, Samelis G, Koutras A, Karina M, Xiros N, Samantas E, Bamias A, Pavlidis N, Hellenic Cooperative Oncology Group: Docetaxel and carboplatin combination chemotherapy as outpatient palliative therapy in carcinoma of unknown primary: a multicentre Hellenic Cooperative Oncology Group phase II study. Acta Oncol 2008, **47**:1148–1155.

44. Nishimori H., Takahashi S., Kiura K., Ennishi D., Kobayashi T., Sano K., Shinozaki E., Yokoyama M., Mishima Y., Terui Y., Chin K., Mizunuma N., Ito Y., Nishimura S., Takeuchi K., Ishikawa Y., Oguchi M., Tanimoto M., Hatake K.: Cancer of unknown primary site: A review of 28 cases and the efficacy of cisplatin/docetaxel therapy at a Single Institute in Japan. Acta Medica Okayama 2010, **64**:285–291.

45. R Core Team: R: A Language and Environment for Statistical Computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2013.

9. Załączniki

Docetaxel

Tabela 28. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid (Embase).

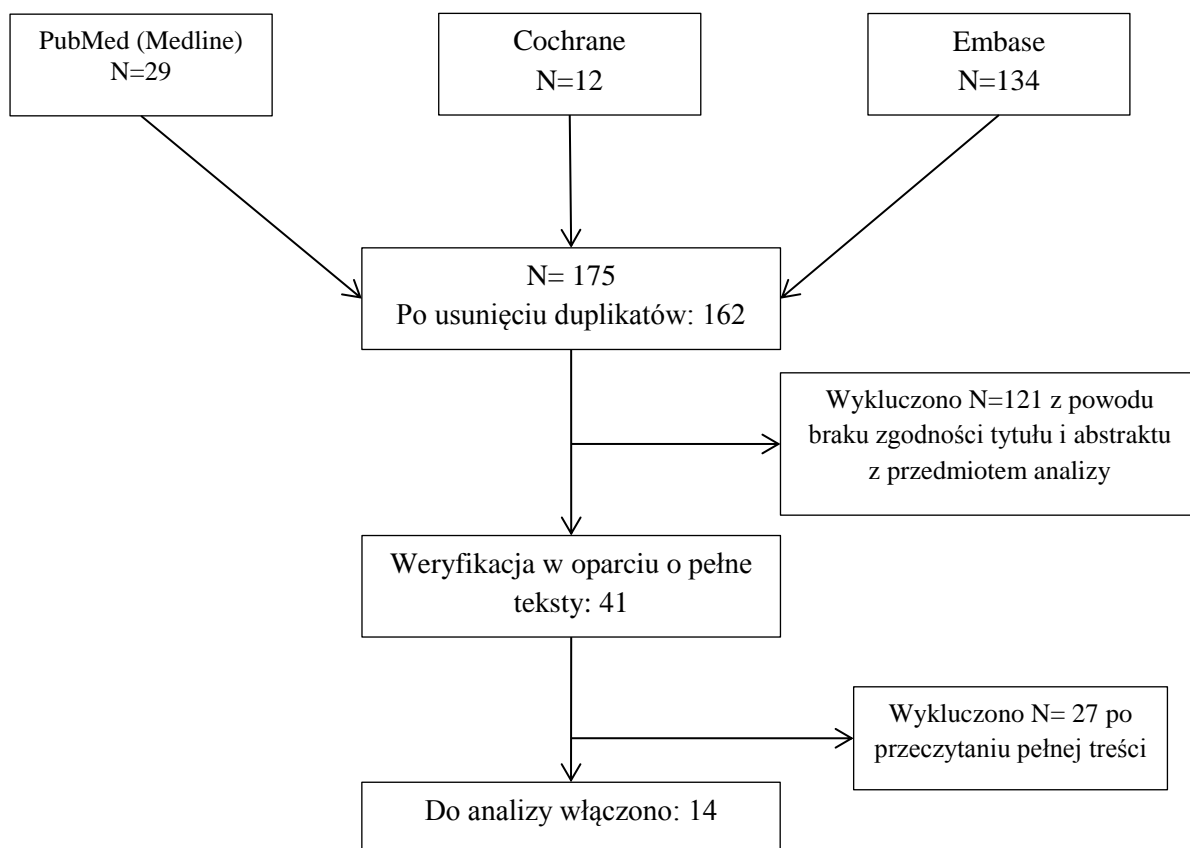
#	Searches	Results
1	exp "cancer of unknown primary site"/	1767
2	("cancer of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "CUP" or "cancer of unknown primary" or "unknown primaries" or "unknown primary" or "unknown primary cancer" or "unknown primary cancers" or "unknown primary tumor" or "unknown primary tumors" or "unknown primary tumour" or "unknown primary tumours" or "unspecified primary" or "unknow primary").ti,ab,kw.	15953
3	((cancer or tumor or tumour or malignancy or carcinomatosis) adj (unknown or unspecified or occult)).ti,ab,kw.	71
4	exp docetaxel/	33814
5	("docetaxel" or "daxotel" or "dexotel" or "docefrez" or "docetaxel accord" or "lit 976" or "lit976" or "n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol" or "n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol" or "nsc 628503" or "nsc628503" or "oncodocel" or "rp 56976" or "rp56976" or "taxoter" or "taxotere").ti,ab,kw.	15076
6	or/4-5	34896
7	or/1-3	16438
8	and/6-7	134

Tabela 29. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (Medline)

Search	Query	Items found
#5	Search (#4 AND #3)	29
#4	Search (((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] OR "Occult Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Occult Primary"[TIAB] OR "*CUP"[TIAB] OR "Occult Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Occult"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Occult"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Neoplasm, Unknown Primary"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Unknown"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Unknown"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumors"[TIAB] OR "Primary Tumor, Unknown"[TIAB] OR "Primary Tumors, Unknown"[TIAB] OR "Tumor, Unknown Primary"[TIAB] OR "Tumors, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumor"[TIAB] OR "Neoplasm Metastasis, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm Metastasis"[TIAB])))	14932
#3	Search (#1 OR #2)	9878
#2	Search (((("docetaxel" [Supplementary Concept] OR("10-O-sec-aminoethyl docetaxel" [Supplementary Concept] OR "6-fluoro-10-acetyldocetaxel" [Supplementary Concept] OR "2,2"-methylene docetaxel" [Supplementary Concept] OR "10-deoxy-10-C-morpholinoethyl docetaxel" [Supplementary Concept])))	6609
#1	Search (((("docetaxel"[TIAB] OR "docetaxel hydrate"[TIAB] OR "docetaxel trihydrate"[TIAB] OR "docetaxol"[TIAB] OR "docetaxel anhydrous"[TIAB] OR "N-debenzoyl-N-tert-butoxycarbonyl-10-deacetyltaxol"[TIAB] OR "Taxoltere metro"[TIAB] OR "Taxotere"[TIAB] OR "NSC 628503"[TIAB] OR "RP 56976"[TIAB] OR "RP-56976"[TIAB] OR "AE-docetaxel"[TIAB])))	8938

Tabela 30. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	41
#2	((cancer or carcinoma or malignancy or neoplasm or carcinomatosis or tumor) and ((unknown or unspecified) and (site or location or primary))):ti,ab,kw	448
#3	#1 or #2	448
#4	("docetaxel" or "daxotel" or "dexotel" or "docefrez" or "docetaxel accord" or "lit 976" or "lit976" or "n debenzoyl n tert butoxycarbonyl 10 deacetyltaxol" or "n tert butoxycarbonyl 10 deacetyl n debenzoyltaxol" or "nsc 628503" or "nsc628503" or "oncodocel" or "rp 56976" or "rp56976" or "taxoter" or "taxotere"):ti,ab,kw	1791
#5	#3 and #4	12



Rysunek 5. Strategia wykluczenia publikacji dla analizy klinicznej docetakselu we wskazaniu C80.

Ewerolimus

Tabela 31. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid (Embase) – ewerolimus.

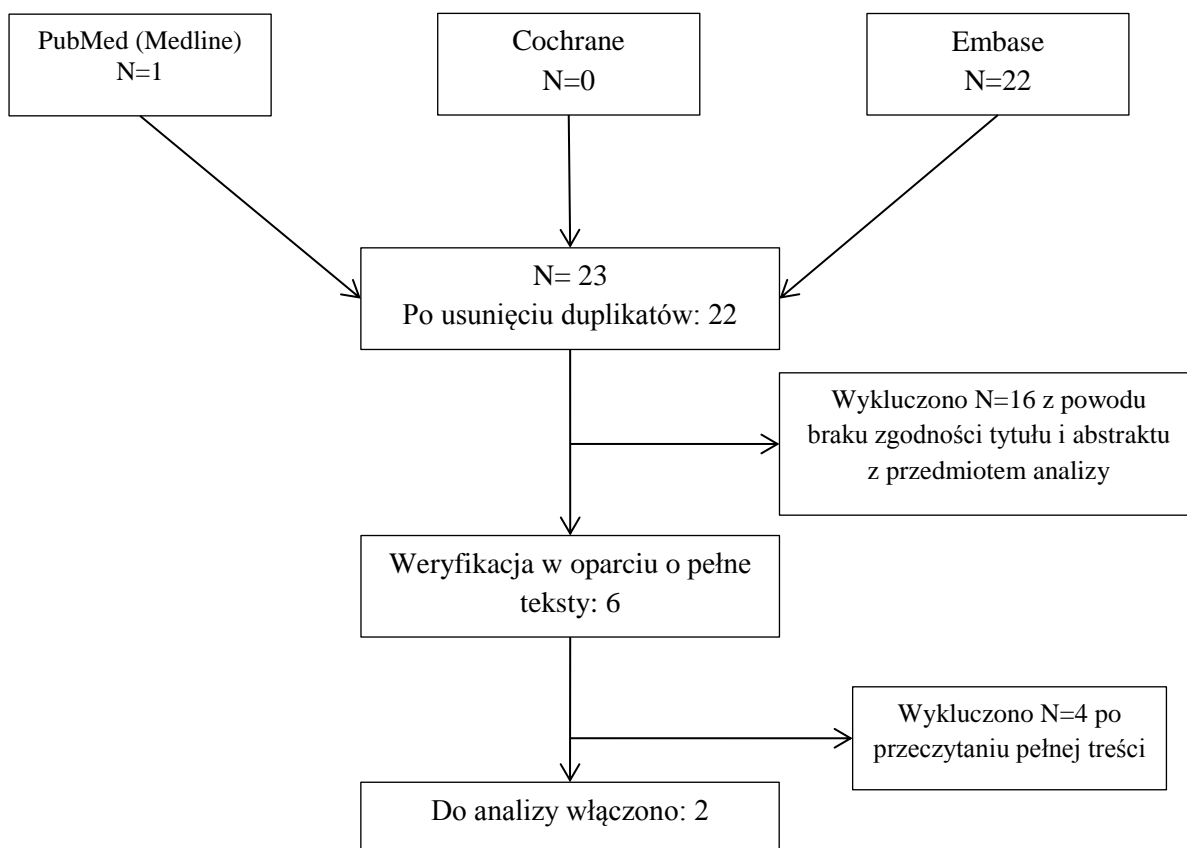
#	Searches	Results
1	exp "cancer of unknown primary site"/	1767
2	("cancer of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "CUP" or "cancer of unknown primary" or "unknown primaries" or "unknown primary" or "unknown primary cancer" or "unknown primary cancers" or "unknown primary tumor" or "unknown primary tumors" or "unknown primary tumour" or "unknown primary tumours" or "unspecified primary" or "unknow primary").ti,ab,kw.	15953
3	((cancer or tumor or tumour or malignancy or carcinomatosis) adj (unknown or unspecified or occult)).ti,ab,kw.	71
4	exp everolimus/	12349
5	("40 o (2 hydroxyethyl)rapamycin" or "afinitor" or "afinitor" or "afinitor disperz" or "certican" or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "rad 001" or "rad 001a" or "rad001" or "rad001a" or "sdz rad" or "votubia" or "xience" or "xience V" or "zortress").ab,ti,kw.	1703
6	"everolimus".ti,ab,kw.	5628
7	or/1-3	16438
8	or/4-6	12734
9	and/7-8	22

Tabela 32. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (Medline) – ewerolimus

Search	Query	Items found
#6	Search (#4 AND #5)	1
#5	Search (((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] OR "Occult Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Occult Primary"[TIAB] OR "*CUP"[TIAB] OR "Occult Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Occult"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Occult"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasms"[TIAB] OR "Neoplasm, Unknown Primary"[TIAB] OR "Primary Neoplasm, Unknown"[TIAB] OR "Primary Neoplasms, Unknown"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumors"[TIAB] OR "Primary Tumor, Unknown"[TIAB] OR "Primary Tumors, Unknown"[TIAB] OR "Tumor, Unknown Primary"[TIAB] OR "Tumors, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Tumor"[TIAB] OR "Neoplasm Metastasis, Unknown Primary"[TIAB] OR "Unknown Primary Neoplasm Metastasis"[TIAB])))	14932
#4	Search (#2 OR #3)	3037
#3	Search "40 o (2 hydroxyethyl)rapamycin"[TIAB] OR "afinitor"[TIAB] OR "certican"[TIAB] OR "rad 001"[TIAB] OR "rad001"[TIAB] OR "sdz rad"[TIAB] OR "xience"[TIAB] OR "xience V"[TIAB] OR "zortress"[TIAB] OR "everolimus"[TIAB]	2737
#2	Search "everolimus" [Supplementary Concept]	1828

Tabela 33. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane – ewerolimus.

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	41
#2	((cancer or carcinoma or malignancy or neoplasm or carcinomatosis or tumor) and ((unknown or unspecified) and (site or location or primary))):ti,ab,kw	448
#3	#1 or #2	448
#4	("everolimus" or "40 o (2 hydroxyethyl)rapamycin" or "affinitor" or "afinitor" or "afinitor disperz" or "certican" or "nvp rad 001" or "nvp rad001" or "rad 001" or "rad 001a" or "rad001" or "rad001a" or "sdz rad" or "votubia" or "xience" or "xience V" or "zortress"):ab,ti,kw	538
#5	#3 and #4	0



Rysunek 6. Strategia wykluczenia publikacji dla analizy klinicznej ewerolimusu we wskazaniu C80.

Tabela 34. Zestawienie wybranych publikacji oraz kryteria wykluczenia z analizy dot. wyszukiwania nt. docetakselu.

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1.	Angele M.K., i Jauch K.W. „CUP-syndrome: Diagnostic and therapy”. <i>Viszeralchirurgie</i> , 2004, 364–368. doi:http://dx.doi.org/10.1055/s-2004-820422.	język publikacji.
2.	Armstrong A.C., i Blackhall F.H. „Management of cancer from an unknown primary.” <i>Expert Opinion on Pharmacotherapy</i> 8, nr 4 (2007): 445–455. doi:http://dx.doi.org/10.1517/14656566.8.4.445.	Brak w bazach, nie otrzymano pełnej treści publikacji.
3.	De Cristofaro O.R. „Cancer of unknown primary site: Diagnostic strategy and treatment”. <i>Prensa Medica Argentina</i> , 2004, 604–616.	język publikacji.
4.	Ettinger D.S., Agulnik M., Cates J.M.M., Cristea M., Denlinger C.S., Eaton K.D., Fidias P.M., i in. „Occult primary.” <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 9, nr 12 (2011): 1358–1395.	Brak w bazach.
5.	Garcia A.A., Pujari M., Jeffers S., Iqbal S., Lenz H.-J., Beringer P., i Louie S. „Phase I clinical and pharmacokinetic trial of docetaxel and irinotecan administered on a weekly schedule.” <i>Cancer Chemotherapy and Pharmacology</i> , 2005, 75–82. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00280-004-0940-9.	Badanie I fazy.
6.	Greco F.A. „Therapy of adenocarcinoma of unknown primary: Are we making progress?” <i>Journal of the National Comprehensive Cancer Network</i> 6, nr 10 (2008): 1061–1067.	Brak w bazach/ wysłano zapytanie do autora, nie otrzymano pełnej treści publikacji.
7.	Greco F.A., i Pavlidis N. „Treatment for Patients With Unknown Primary Carcinoma and Unfavorable Prognostic Factors.” <i>Seminars in Oncology</i> 36, nr 1 (2009): 65–74. doi:http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.005.	Praca pogładowa.
8.	Hansen H.H., i Daugaard G. „Management of carcinoma of unknown primary site (CUP), any changes?” <i>Annals of Oncology</i> , 2001, 431–432. doi:http://dx.doi.org/10.1023/A:1011192414615.	Artykuł redakcyjny.
9.	Heyn G. „Cancer of an unknown primary (CUP syndrome) - Treatment is most important”. <i>Pharmazeutische Zeitung</i> , 2006. http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed7&AN=2006161886.	Język publikacji.
10.	Khosravi Shahi P., Del Castillo Rueda A., i De Portugal Alvarez J. „Neoplasms of unknown primary site”. <i>Anales de Medicina Interna</i> , 2004, 501–506.	Język publikacji.
11.	Kobayashi, Takashi, Tomonobu Koizumi, Akihiro Kitaguchi, Orié Hatayama, Kenji Tsushima, Kazuhisa Urushihata, Hiroshi Yamamoto, i in. „Cisplatin plus Docetaxel Chemotherapy for Thoracic Lymph Node Metastasis from Cancer of Unknown Primary - Experience of Three Cases”. <i>Case Reports in Oncology</i> 2, nr 2 (2009): 84–91. doi:10.1159/000217136.	Studium przypadku
12.	Lazaridis G., Pentheroudakis G., Fountzilias G., i Pavlidis N. „Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature.” <i>Cancer Treatment Reviews</i> 34, nr 8 (2008): 693–700. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.05.005.	Nie związane z przedmiotem analizy.
13.	Marchetti S., Stuurman F., Koolen S., Moes J., Hendrikx J., Thijssen B., Huitema A.D.R., i in. „Phase I study of weekly oral docetaxel (ModraDoc001) plus ritonavir in patients with advanced solid tumors.” <i>Journal of Clinical Oncology</i> 30, nr 15 suppl 1 (2012). http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=711003482.	Badanie I fazy / notatki konferencyjne.
14.	Massard C., Loriot Y., i Fizazi K. „Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment.” <i>Nature Reviews Clinical Oncology</i> 8 (2011): 701–710. doi:http://dx.doi.org/10.1038/nrclinonc.2011.158.	Nie związane z przedmiotem analizy.
15.	Mekhail T., Hutson T.E., Elson P., Budd G.T., Skralovic G., Olencki T., Peereboom D., Pelley R., i Bukowski R.M. „Phase I trial of weekly docetaxel and gemcitabine in patients with refractory malignancies.” <i>Cancer</i> 97, nr 1 (2003): 170–178. doi:http://dx.doi.org/10.1002/cncr.10991.	Badanie I fazy.
16.	Muñoz, Alberto, José Ramón Barceló, i Guillermo López-Vivanco. „Gemcitabine and Docetaxel as Front-Line Chemotherapy in Patients with Carcinoma of an Unknown Primary Site”. <i>Cancer</i> 101, nr 3 (1 sierpień 2004): 653–654; author reply 654–655. doi:10.1002/cncr.20417.	Korespondencja z edytorem periodyku.
17.	Natoli C., Ramazzotti V., Nappi O., Giacomini P., Palmeri S., Salvatore M., Landriscina M., i in. „Unknown primary tumors.” <i>Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer</i> 1816, nr 1 (2011): 13–24. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbcan.2011.02.002.	Nie związane z przedmiotem analizy.
18.	Nieto Y., Shpall E.J., Bearman S.I., McSweeney P.A., Cagnoni P.J., Matthes S., Gustafson D., Long M., Baron A.E., i Jones R.B. „Phase I and pharmacokinetic study of docetaxel combined with melphalan and carboplatin, with autologous hematopoietic progenitor cell support, in patients with advanced refractory malignancies.” <i>Biology of Blood and Marrow Transplantation</i> , 2005, 297–306. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.bbmt.2005.01.002.	Badanie I fazy.
19.	Ono M., Ando M., Yonemori K., Yamamoto H., Hirata T., Shimizu C., Tamura K., Katsumata N., i Fujiwara Y. „Second-line chemotherapy in patients with primary unknown cancer.” <i>Journal of Cancer Research and Clinical Oncology</i> 137, nr 8 (2011): 1185–1191. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s00432-011-0983-3.	Badanie retrospektywne oparte o badania pierwotne już oomówione w raporcie.
20.	Pavlidis N. „Forty years experience of treating cancer of unknown primary.” <i>Acta Oncologica</i> , 2007, 592–601. doi:http://dx.doi.org/10.1080/02841860701243095.	Praca pogładowa.
21.	Pavlidis N. „Optimal therapeutic management of patients with distinct clinicopathological cancer of unknown primary subsets.” <i>Annals of Oncology</i> 23, nr 10 (2012): x282–x285. doi:http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mds317.	Publikacja konferencyjna.
22.	Perri F., Ionna F., Muto P., Buonerba C., Scarpati G.D.V., Bosso D., Fulciniti F., i in. „Induction docetaxel-cisplatin followed by extended-field radiotherapy in patients with cervical metastases from unknown primary carcinoma.” <i>Anticancer Research</i> 33, nr 3 (2013): 1135–1140.	Wysłano zapytanie do autora/ brak dostępu do

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
		pełnej treści publikacji.
23.	Pouessel D., Culine S., Becht C., Romieu G., Fabbro M., Ychou M., Cupissol D., i Pinguet F. „Gemcitabine and docetaxel after failure of cisplatin-based chemotherapy in patients with carcinoma of unknown primary site.” <i>Anticancer Research</i> 23, nr 3 (2003): 2801–2804.	Brak w bazach.
24.	Randen M., Helde-Frankling M., Runesdotter S., i Gunven P. „Unfavorable cancers of unknown primaries: Presentation and prognostic factors. A population-based 8-year experience.” <i>Medical Oncology</i> 30, nr 706 (2013). doi:http://dx.doi.org/10.1007/s12032-013-0706-5.	Nie związane z przedmiotem analizy.
25.	Seve P., Stankovic K., Charhon A., i Broussolle C. „Carcinoma of unknown primary site”. <i>Revue de Medecine Interne</i> , 2006, 532–545. doi:http://dx.doi.org/10.1016/j.revmed.2006.01.007.	Język publikacji.
26.	Shiga K., i Kobayashi T. „Cervical metastases from an unknown primary tumor”. <i>Oto-Rhino-Laryngology Tokyo</i> 46, nr Suppl 2 (2003): 49–52.	Język publikacji.
27.	Yakushiji S., Ando M., Yonemori K., Kohno T., Shimizu C., Katsumata N., i Fujiwara Y. „Cancer of unknown primary site: Review of consecutive cases at the National Cancer Center Hospital of Japan.” <i>International Journal of Clinical Oncology</i> 11, nr 6 (2006): 421–425. doi:http://dx.doi.org/10.1007/s10147-006-0599-9.	Nie spełnienia kryterium przeglądu systematycznego. Odnosi się m.in. do jednej publikacji omówionej w raporcie.

Tabela 35. Zestawienie wybranych publikacji oraz kryteria wykluczenia z analizy dot. wyszukiwania nt. ewerolimusu.

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1.	Bellizzi A.M. „Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: A clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry.” <i>Advances in Anatomic Pathology</i> 20, nr 5 (2013): 285–314. doi:http://dx.doi.org/10.1097/PAP.0b013e3182a2dc67.	Nie związane z przedmiotem analizy.
2.	Fury, Matthew G, Nancy Y Lee, Eric Sherman, Alan L Ho, Shyam Rao, Adriana Heguy, Ronglai Shen, i in. „A Phase 1 Study of Everolimus + Weekly Cisplatin + Intensity Modulated Radiation Therapy in Head-and-Neck Cancer”. <i>International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics</i> 87, nr 3 (1 listopad 2013): 479–486. doi:10.1016/j.ijrobp.2013.06.2043.	Nie związane z przedmiotem analizy.
3.	Goetz M.P., Foster N.R., Meyers J.P., Steen P.D., Visscher D.W., Yoon H H., Pillai R , i in. „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> 31, nr 15 Suppl (2013). http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed11&AN=71098448	Nie związane z przedmiotem analizy.
4.	Heetfeld M., Tischer E., Denecke T., Perez Fernandez C.M., Wiedenmann B., i Pavel M.E. „Efficacy of everolimus and tolerability with long-term use.” <i>Neuroendocrinology</i> 96 (2012): 35. doi:http://dx.doi.org/10.1159/000340053.	Brak w bazach.

Tabela 36. Tabela Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanym wskazaniu¹³.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Carboplatinum									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46	C.6.	bezpłatne	0

¹³ 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.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.	bezpłatne	0
Sandimmun , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990119813	1007.0, Ciclosporinum	118,8	124,74	124,74	C.10.	bezpłatne	0
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum									
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Dacarbazinum									
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum									
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C.23.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C.23.	bezpłatne	0
Etoposidum									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	22,68	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	45,36	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	90,72	C.24.	bezpłatne	0
Fluorouracilum									
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	C.26.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	C.26.	bezpłatne	0
Gemcitabinum									
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WŚ
Interferonum alfa									
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	C.32.	bezpłatne	0
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	222,26	222,26	C.32.	bezpłatne	0
Methotrexatum									
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
Octreotidum									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,4	34,02	34,02	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,2	45,36	45,36	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,3	5503,3	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3763,04	3951,19	3951,19	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160	2268	1975,6	C.45.	bezpłatne	0
Paclitaxelum									
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	306,18	306,18	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	102,06	102,06	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C.47.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	505,2	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	71,44	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	238,14	238,14	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1078,2	1021,9	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	102,19	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	329,31	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań,	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
1 mg/ml									
Vinorelbium									
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbium inj	648	680,4	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbium inj	2916	3061,8	3061,8	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbium p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbium p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbium inj	745,2	782,46	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbium inj	1490,4	1564,92	1564,92	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbium inj	64,8	68,04	61,24	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbium inj	291,6	306,18	306,18	C.63.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 37. Substancje refundowane w ramach kategorii A leki na receptę we wnioskowanych wskazaniach.

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Ciclosporinum (137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne)										
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	59,08	62,03	72,89	70,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwono-krwinkowego; pure red cell aplasia); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości oporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytovej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy łite u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	5,16

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	120,96	127,01	141,86	141,86	''	''	ryczałt	3,2
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	254,34	267,06	285,91	283,72	''	''	ryczałt	5,39
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	57,22	60,08	70,93	70,93	''	''	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	120,96	127,01	141,86	141,86	''	''	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	252,26	264,87	283,72	283,72	''	''	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	101,12	106,18	117,02	70,93	''	''	ryczałt	49,29
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	171,43	180	194,85	141,86	''	''	ryczałt	56,19
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	343,44	360,61	379,46	283,72	''	''	ryczałt	98,94
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	56,13	34,05	''	''	ryczałt	25,28
Ciclosporinum										
138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne										
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	362,66	380,79	400,58	311,28	''	''	ryczałt	92,5
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,61	291,49	311,28	311,28	''	''	ryczałt	3,2
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	''	bezpłatny	0
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne	ryczałt	3,2

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
							dzień wydania decyzji	na leczenie sterydami; Zespół POEMS; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złuzniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL		
Methotrexatum										
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego										
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	20,16	21,17	26,85	26,85	``		ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913	26,89	28,23	34,96	34,96	``		ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033	40,33	42,35	51,08	51,08	``		ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235	53,77	56,46	66,61	66,61	``		ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266	67,23	70,59	82,15	82,15	``		ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297	80,67	84,7	97,43	97,43	``		ryczałt	3,2
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	30,82	32,36	39,09	35,8	``	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego	ryczałt	6,49
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361	45,14	47,4	56,13	53,7	``	``	ryczałt	5,63
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446	58,59	61,52	71,67	71,6	``	``	ryczałt	3,27
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5	5909990791491	72,04	75,64	87,2	87,2	``	``	ryczałt	3,2

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
strzykawce, 50 mg/ml	ml									
Methotrexatum										
120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetaboliy - metotreksat do stosowania doustnego										
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziiniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	5,33
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziiniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	10,67
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziiniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	21,33
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziiniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	10,67
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziaki choroba płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	42,67
Octreotidum										
120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego										
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	32,4	34,02	44,19	44,19	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913	43,2	45,36	59,53	59,53	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.- strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	6480	6804	6917,55	6917,55	Akromegalia		ryczałt	4,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.- strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	4320	4536	4621,2	4611,7	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,7
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.- strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	2160	2268	2324,85	2305,85	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	22,2
UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDŚ - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy										