



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Ewerolimus

we wskazaniach:

nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2),

nowotwór złośliwy odbytnicy (C20),

**nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienia
nieokreślone (C21.0)**

**- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii
niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-11/2014

Warszawa, 3 czerwca 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:

| | |
|------------------|---|
| 5-FU | 5-fluorouracyl |
| 5-FU/LV | 5-fluorouracyl/leukoworyna |
| AOTM | Agencja Oceny Technologii Medycznych |
| ATC | klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna |
| CEA | (ang. carcinoembryonic antigen) – antygen rakowozarodkowy |
| ChPL | charakterystyka produktu leczniczego |
| CRTH | chemioradioterapia |
| CTH | chemioterapia |
| EMA | European Medicines Agency |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FOLFIRI | 5-FU + LV + KPC |
| FOLFOX4 | leukoworyna/fluorouracyl/oksaliplatyna |
| FU | fluorouracyl |
| GIST | (ang. gastrointestinal stromal tumors) – nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego |
| KRN | Krajowy Rejestr Nowotworów |
| KT | Tomografia komputerowa |
| KW | Konsultant Wojewódzki |
| LV | leukoworyna |
| MedDRA | (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) - międzynarodowy słownik terminologii medycznej |
| mTOR | (ang. the mammalian target of rapamycin) – ssaczy cel rapamycyny |
| MZ | Ministerstwo Zdrowia |
| NANETS | North America Neuroendocrine Tumor Society |
| NEN / NET | (ang. neuroendocrine tumors) – guzy neuroendokrynne |
| NFZ | Narodowy Fundusz Zdrowia |
| PSGN | Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych |
| PUO | Polska Unia Onkologii |
| RK/RP | Rada Konsultacyjna / Rada Przejrzystości |
| RT | radioterapia |
| RTH | radioterapia |
| TME | (ang. total mesorectal excision) – technika całkowitego wycięcia krezki odbytnicy |
| URPL | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |
| Ustawa | Ustawa o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) |
| WHO | (ang. World Health Organization) – Światowa Organizacja Zdrowia |

Spis treści

| | |
|--|----|
| 1. Podstawowe informacje o zleceniu | 5 |
| 2. Problem decyzyjny | 8 |
| 2.1. Problem zdrowotny..... | 8 |
| 2.1.1. Nowotwór złośliwy jelita krętego (ICD-10: C17.2) | 8 |
| 2.1.1.1. Epidemiologia | 8 |
| 2.1.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka | 9 |
| 2.1.1.3. Patomorfologia..... | 9 |
| 2.1.1.4. Obraz kliniczny..... | 9 |
| 2.1.1.5. Diagnostyka | 9 |
| 2.1.1.6. Leczenie..... | 10 |
| 2.1.2. Nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20) | 10 |
| 2.1.2.1. Epidemiologia | 10 |
| 2.1.2.2. Etiopatogeneza | 11 |
| 2.1.2.3. Rozpoznawanie | 11 |
| 2.1.2.4. Leczenie..... | 12 |
| 2.1.3. Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0)..... | 12 |
| 2.1.3.1. Epidemiologia | 12 |
| 2.1.3.2. Etiopatogeneza | 12 |
| 2.1.3.3. Patomorfologia..... | 13 |
| 2.1.3.4. Rozpoznawanie | 13 |
| 2.1.3.5. Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu | 13 |
| 2.1.4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia | 14 |
| 2.1.4.1. Nowotwory złośliwe jelita cienkiego (ICD-10: C17.2) | 14 |
| 2.1.4.2. Nowotwory złośliwe odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C20.0) | 14 |
| 2.1.4.3. Nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C21)..... | 14 |
| 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej | 14 |
| 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli..... | 14 |
| 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych | 14 |
| 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej..... | 26 |
| 2.3. Interwencje oceniane i komparatory | 26 |
| 2.3.1. Interwencje | 26 |
| 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne..... | 26 |
| 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane | 27 |
| 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena..... | 27 |
| 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie | 27 |
| 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną | 27 |
| 2.3.2. Komparatory | 32 |
| 2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną..... | 33 |

| | | |
|----------|---|----|
| 3. | Opinie ekspertów | 37 |
| 4. | Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej | 38 |
| 4.1. | Rekomendacje kliniczne | 38 |
| 4.2. | Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych | 40 |
| 4.3. | Podsumowanie rekomendacji | 40 |
| 5. | Finansowanie ze środków publicznych | 41 |
| 5.1. | Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce | 41 |
| 5.2. | Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce | 43 |
| 5.3. | Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach | 43 |
| 6. | Wskazanie dowodów naukowych | 44 |
| 6.1. | Analiza kliniczna | 44 |
| 6.1.1. | Metodologia analizy klinicznej | 44 |
| 6.1.2. | Wyniki analizy klinicznej | 44 |
| 6.1.2.1. | Opracowania wtórne | 44 |
| 6.1.2.2. | Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych | 44 |
| 6.1.2.3. | Bezpieczeństwo | 45 |
| 6.1.2.4. | Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa | 47 |
| 6.2. | Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych | 47 |
| 6.3. | Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia | 49 |
| 6.4. | Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich | 49 |
| 7. | Podsumowanie | 50 |
| 7.1. | Kluczowe informacje i wnioski z raportu | 50 |
| 8. | Piśmiennictwo | 54 |
| 9. | Załączniki | 57 |

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 07.04.2014 r.

MZ-PLA-460-19199-103/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

C17.2 - nowotwór złośliwy jelita krętego

C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy

C21.0 - nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone

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

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

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

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

Nie dotyczy

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

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

ewerolimus

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

nowotwór złośliwy jelita krętego (ICD:10: C17.2)

nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20)

nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Ewerolimus (Afinitor):

- Novartis Europharm Ltd.
-

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:**Doksorubicyna:**

- PFIZER EUROPE MA EEIG, Wielka Brytania
- INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., Polska
- JANSSEN-CILAG INTERNATIONAL NV, Belgia
- DELFARMA SP. Z O.O., Polska
- TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., Polska
- ACTAVIS GROUP PTC EHF., Norwegia
- EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, Austria
- MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, Niemcy
- ACCORD HEALTHCARE LTD, Wielka Brytania
- TEVA PHARMA B.V., Holandia
- ACTAVIS GROUP PTC EHF, Islandia

Mitomycyna:

- KYOWA HAKKO UK LTD., Wielka Brytania
- NORDIC PHARMA S.R.O., Czechy

Fluorouracyl:

- EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, Austria
- ALMIRALL HERMAL GMBH, Niemcy
- MEDA PHARMA GMBH & CO.KG, Niemcy
- MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, Niemcy
- ACCORD HEALTHCARE LTD, Wielka Brytania
- INPHARM SP Z O.O., Polska
- DELFARMA SP. Z O.O., Polska
- HERMAL KURT HERRMANN GMBH AND CO., Niemcy

Folinian wapnia:

- ACTAVIS GROUP PTC EHF, Islandia
- EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, Austria
- TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., Polska

Oksaliplatyna:

- ACCORD HEALTHCARE LTD, Wielka Brytania

Kapecytabina:

- ACCORD HEALTHCARE LTD, Wielka Brytania
- ACTAVIS GROUP PTC EHF., Norwegia
- ADAMED SP.Z O.O., Polska
- CIPLA (UK) LTD, Wielka Brytania
- FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, Wielka Brytania
- GLENMARK PHARMACEUTICALS S.R.O., Czechy
- INTAS PHARMACEUTICALS LTD., Indie

Bewacyzumab

- ROCHE REGISTRATION LTD, Wielka Brytania

Cetuksymab

- MERCK KGAA, Niemcy

Źródło: <http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search> (dostęp: 29.04.2014 r.)

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy uzasadnienia rekomendacji nr 89/2014 z dnia 24.03.2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10:

- C17.2 - nowotwór złośliwy jelita krętego,
- C20 - nowotwór złośliwy odbytnicy,
- C21.0 - nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone.

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: w korespondencji z dnia 07.04.2014 r. pismo znak: MZ-PLA-460-19199-103/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące uzasadnienia wydania rekomendacji Prezesa AOTM nr 89/2014 wydanej w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej: substancja czynna ewerolimus (Afinitor) we wskazaniach nowotwór złośliwy jelita krętego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy odbytu umiejscowienie nieokreślone, wraz ze wskazaniem dowodów naukowych, na podstawie których wydano rekomendację nr 89/2014, w tym dotyczących skuteczności leku w ocenianych wskazaniach (kodach ICD-10).

Niniejsze zlecenie Ministra Zdrowia nawiązuje do poprzedniego zlecenia z dnia 10.01.2014 r., pismo znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 w tym samym trybie ustawowym, dotyczącego oceny ewerolimusu (Afinitor) we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy odbytu umiejscowienie nieokreślone. Usunięcia ww. świadczenia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej Prezes AOTM nie rekomendował w rekomendacji nr 89/2014 z dnia 24.03.2014 r. Prezes AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nr 101/2014 z dnia 24.03.2014 r. podkreślił, że ewerolimus „powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym”. Uzasadnieniem rekomendacji były m.in. odnalezione i opisane w raporcie AOTM-DS-431-3/2014 dwie wytyczne kliniczne wskazujące na możliwość zastosowania ewerolimusu, jednakże we wskazaniach szerszych niż wnioskowane tj. w guzach neuroendokrynnych jelita cienkiego (wytyczne *Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych* 2013) oraz amerykańskie wytyczne *North America Neuroendocrine Tumor Society* 2010), wskazujące możliwość zastosowania ewerolimusu u osób, z nowotworami złośliwymi m.in. jelita krętego u których wykorzystano już inne opcje terapii.

Nie występowało do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o dane dotyczące aktualnego stanu finansowania świadczeń w ocenianej populacji chorych, ze względu na otrzymanie przedmiotowych danych w trakcie prac analitycznych nad poprzednim raportem.

Zwrócono się natomiast do Konsultantów Krajowych i Konsultantów Wojewódzkich w dziedzinie onkologii klinicznej i chirurgii onkologicznej oraz do innych ekspertów, zidentyfikowanych przez analityków AOTM, jako posiadających doświadczenie w stosowaniu ocenianej interwencji, z prośbą o udzielenie odpowiedzi na pytanie: „czy w przyjętej praktyce klinicznej nowotwory złośliwe o utkaniu neuroendokrynnym zlokalizowane w jelicie krętym, odbytnicy i o nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie określane są kodami odpowiednio wg ICD-10: C17.2, C20 i C21.0, czy też istnieje inna praktyka diagnostyczna klasyfikowania nowotworów neuroendokrynnych wg ICD-10”. Do dnia przekazania niniejszego raportu nie otrzymano żadnej opinii.

Źródło: korespondencja MZ, rekomendacja Prezesa nr 89/2014, raport AOTM-DS-431-3/2014

2.1. Problem zdrowotny

2.1.1. Nowotwór złośliwy jelita krętego (ICD-10: C17.2)

2.1.1.1. Epidemiologia

Nowotwory jelita cienkiego stanowią około 5% wszystkich nowotworów, 2% wszystkich nowotworów układu pokarmowego i około 1% złośliwych nowotworów przewodu pokarmowego. W 2011 roku wg Krajowego

Rejestru Nowotworów¹ w Polsce rozpoznano je u 128 mężczyzn i 124 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,5 i 0,3/100 tys./rok).

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

2.1.1.2. Etiologia i czynniki ryzyka

Kilkukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna. Jest ono podwyższone również u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej (FAP, *familial adenomatous polyposis*), zespołem Lyncha (HNPCC, *hereditary non-polyposis colorectal cancer*), zespołem Peutz-Jeghersa (polipy żołądka i jelit, pigmentacja połączeń śluzówkowo-skórnych) oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przebyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.1.3. Patomorfologia

Najczęściej spotykanymi typami histologicznymi wśród złośliwych nowotworów jelita cienkiego są:

- rak gruczołowy (ok. 50%), najczęściej jest zlokalizowany w dwunastnicy i jelicie czczym (często wielomiejscowo synchroniczne lub metachroniczne);
- rakowiak, chłoniak (zwykle niezłazienny T-komórkowy; czynnikiem usposabiającym jest choroba trzewna) – 20-50% wszystkich nowotworów jelita cienkiego i jest to drugie po wyrostku robaczkowym najczęstsze miejsce ich lokalizacji; częstość ich występowania rośnie;
- mięsak (najczęściej leiomyosarcoma, rzadziej angiosarcoma lub liposarcoma) – najczęściej w jelicie biodrowym;
- GIST - jelito cienkie (20–30%) to drugie po żołądku (50–60%) najczęstsze miejsce występowania.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.1.4. Obraz kliniczny

Raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Z upływem czasu połowa złośliwych i większość niezłośliwych nowotworów staje się guzami objawowymi. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy. Przedoperacyjne rozpoznanie tego nowotworu dotyczy około 50% pacjentów; pozostali są leczeni według wskazań nagłych lub poddawani zabiegom diagnostycznym — laparotomii bądź laparoskopii zwiadowczej.

Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (poposiłkowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.1.5. Diagnostyka

Diagnostyka endoskopowa

W diagnostyce endoskopowej od niedawna są dostępne dwie metody: kapsułka endoskopowa oraz enteroskopia balonowa. W Polsce są dostępne oba opisane typy zabiegów.

Badania obrazowe

Podobnie jak w przypadku raka żołądka, jednym z najczęściej stosowanych badań obrazowych w ocenie stopnia zaawansowania nowotworów dwunastnicy i jelita cienkiego jest tomografia komputerowa (KT). W wyspecjalizowanych ośrodkach diagnostycznych można osiągnąć wyniki podobne do uzyskanych w KT, stosując rezonans magnetyczny.

¹ Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny on-line na: <http://85.128.14.124/krn/> (dostęp 27-02-2014 r.)

Zastosowanie konwencjonalnych badań radiologicznych (pasaż jelita cienkiego) jest ograniczone do oceny czynnościowej przechodzenia zawiesiny barytu przez kolejne odcinki przewodu pokarmowego i nie umożliwia określenia stopnia zaawansowania. Ustalenie prawidłowego rozpoznania nowotworów jelita cienkiego nadal jest trudne i często możliwe dopiero podczas diagnostycznej laparotomii lub laparoskopii, choć wprowadzenie endoskopii kapsułkowej przyczyniło się do poprawy sytuacji.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.1.6. Leczenie

Leczenie radykalne

Jedyną metodą leczenia radykalnego jest leczenie operacyjne: endoskopowe w przypadku polipów lub raka w polipie bądź chirurgiczne wycięcie jelita na drodze laparotomii albo laparoskopowo. Wykonanie resekcji radykalnej jest możliwe u 40–65% chorych i powinno obejmować zmieniony odcinek jelita wraz z guzem i marginesami zdrowych tkanek oraz regionalnym układem chłonnym. W rakach okolicy okołobrodawkowej dwunastnicy może być konieczna pankreatoduodenektomia. W przypadkach nieresekcyjnych zwykle wykonuje się zespolenie omijające.

Chemioterapia

Dane dotyczące wartości leczenia systemowego nowotworów jelita cienkiego pochodzą głównie z analiz retrospektywnych obejmujących stosunkowo niewielkie grupy chorych.

Leczenie przerzutowego raka jelita cienkiego

Zastosowanie skojarzenia FU, mitomycyny C i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwia uzyskanie około 20% odpowiedzi objektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do FU analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny.

W najnowszym badaniu prospektywnym II fazy, dotyczącym małej grupy chorych na nieoperacyjnego raka jelita cienkiego lub brodawki Vatera, zastosowano skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną i u połowy z nich uzyskano odpowiedź objektywną, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego — 20 miesięcy. Wyniki te są jednymi z najlepszych opisanych w piśmiennictwie.

Leczenie uzupełniające raka jelita cienkiego

U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej i niemających przeciwwskazań do CTH, można rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego zawierającego fluoropirymidynę.

Radioterapia

Nie wykazano korzyści ze stosowania uzupełniającej RTH lub CRTH u chorych na raka jelita cienkiego. W niektórych ośrodkach uzupełniająca RTH stosuje się u chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi (naciekanie trzustki, niski stopień zróżnicowania raka, przerzuty do węzłów chłonnych, naciekanie raka w marginesach resekcji), ponieważ może zmniejszyć ryzyko nawrotu miejscowego nowotworu, ale jej wpływ na czas przeżycia jest niepewny.

Zdaniem ██████████ obecnie w Polsce w podanym wskazaniu stosowany jest schemat chemioterapii oparty na protokole 5-FU/LV² i FOLFOX⁴. Zdaniem eksperta, chemioterapia FOLFOX4 i resekcja chirurgiczna to najskuteczniejsze metody leczenia.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011, raport AOTM-DS-431-3/2014

2.1.2. Nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20)

Nowotwór złośliwy odbytnicy (ICD-10: C20) - to rak jelita grubego będący w większości przypadków gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Nowotwory odbytnicy stanowią 30-50% raków jelita grubego.

2.1.2.1. Epidemiologia

Raka odbytnicy rozpoznano w 2011 roku wg KRN w Polsce u 5708 osób (3461 mężczyzn i 2247 kobiet), odnotowując z tego powodu 3117 zgonów (1842 mężczyzn i 1275 kobiet). Standaryzowany współczynnik

2 5-fluorouracyl/leukoworyna

3 folinian wapnia/fluorouracyl/oksaliplatyna

zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7⁴.

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

2.1.2.2. Etiopatogeneza

Rak odbytnicy rozwija się na podłożu gruczolaka uszypułowanego, znacznie rzadziej nieuszypułowanego. Niepolipowate nowotwory jelita grubego występują na podłożu niezmienionej makroskopowo błony śluzowej (tzw. typ raka *de novo*). Około 65–85% przypadków stanowią raki sporadyczne, zaś pozostała część to raki występujące rodzinie.

Wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania:

- epidemiologiczne — wiek (szczyt zapadalności przypada na 75. r.ż.), masa ciała i aktywność fizyczna (większa zapadalność u osób z nadwagą i wykazujących małą aktywność fizyczną), rasa biała, czynniki geograficzne (największa zapadalność w krajach północnej Europy);
- tzw. jelitowe — występowanie raka jelita grubego wśród krewnych 1. stopnia (przy braku genetycznie uwarunkowanego zespołu), uwarunkowane genetycznie zespoły chorobowe prowadzące do rozwoju raka (FAP, HNPCC), występowanie w wywiadzie polipów gruczolakowych lub raka jelita grubego, stany zapalne jelit (wrzodziejące zapalenie jelita grubego oraz choroba Leśniowskiego-Crohna);
- dietetyczne — zwiększona zawartość tłuszczów w posiłku (zwłaszcza nasyconych kwasów tłuszczowych); wpływ witamin, wapń (efekt protekcyjny), alkohol;
- mieszane — obecność ureterosigmoidostomii (500-krotnie większe ryzyko rozwoju raka jelita grubego); przebycie cholecystektomii lub RTH.

Rak powstaje i rozwija się w wyniku zmian zachodzących w genomie komórki w postaci mutacji prowadzących do niekontrolowanej proliferacji. Jego obecność może być związana z wystąpieniem błędów replikacji, przejawiających się tzw. fenotypem RER+ (*replication error positive*), związanym z mutacjami genów między innymi *hMSH*, *hMLH1*, *PMS1* (tzw. *mismatch repair genes*, geny mutatorowe), odpowiedzialnych za naprawę uszkodzonego DNA. Ich uszkodzenie objawia się niestabilnością mikrosatelitarną (MSI, *microsatellite instability*).

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.2.3. Rozpoznawanie

Do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale.

Tabela 1. Symptomatologia raka jelita grubego

| Objawy | Lewa połowa jelita grubego (%) | Prawa połowa jelita grubego (%) | Łącznie (%) |
|-------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-------------|
| Krwawienie utajone | 76 | 76 | 76 |
| Bóle brzucha | 57 | 60 | 59 |
| Zmiana rytmu wypróżnień | 60 | 37 | 56 |
| Krwawienie jawne | 66 | 14 | 52 |
| Chudnięcie | 35 | 42 | 36 |
| Niedokrwistość | 25 | 74 | 34 |
| Wyczuwalny guz | 8 | 32 | 14 |
| Wzdęcie brzucha | 12 | 16 | 13 |
| Brak łaknienia | 8 | 26 | 11 |
| Gorączka | 10 | 12 | 11 |
| Niedrożność | 7 | 5 | 6 |

⁴ Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny on-line na: <http://85.128.14.124/krm/> (dostęp 27-02-2014 r.)

2.1.2.4. Leczenie

- Ogólne zasady leczenia chorych na raka odbytnicy: leczenie wymaga współdziałania chirurga, radioterapeuty, onkologa klinicznego, radiologa i patologa — szczególnie ważna, poza chirurgią, jest rola RTH. Decyzje o wyborze postępowania należy podejmować podczas wielodyscyplinarnych spotkań klinicznych, a chorzy powinni być leczeni w szpitalach onkologicznych dysponujących sprzętem do RTH i operowani przez doświadczonych chirurgów (wykonujących ≥ 20 zabiegów rocznie).

- Leczenie zależne od etapów zaawansowania nowotworu

- ❖Leczenie chirurgiczne

- ❖Chemioradioterapia i radioterapia

U chorych z niekorzystnymi czynnikami rokowniczymi nieleczonych przedoperacyjnie należy rozważyć zastosowanie pooperacyjnej CRTH, do której należą następujące wskazania:

- jeżeli nie zastosowano techniki całkowitego wycięcia krezki odbytnicy (TME) — stwierdzenie w materiale pooperacyjnym zaawansowania pT3–4 lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych;
- jeżeli zastosowano technikę TME — dodatni lub mniejszy niż 1 mm obwodowy margines cięcia chirurgicznego oraz przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych, zwłaszcza gdy są liczne.

Można odstąpić od pooperacyjnej CRTH, gdy u chorych z rozpoznaniem pT3N0 naciek mezorektum jest płytki i nie przekracza 1–5 mm. Stosuje się napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2,0 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapniowym (np. według schematu stosowanego w krajach nordyckich) lub samą kapecytabiną. Napromienianie pooperacyjne powinno się zastosować po okresie rekonwalescencji, zazwyczaj po 4–6 tygodniach od operacji.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

Zdaniem [REDAKTOWANE] obecnie w Polsce w podanym wskazaniu stosowana jest chemioterapia i radioterapia oraz leczenie celowane. Zdaniem eksperta w danym wskazaniu najskuteczniejszym leczeniem jest resekcja, radioterapia i chemioterapia w ramach programu lekowego.

Źródło: raport AOTM-DS-431-3/2014

2.1.3. Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0)

Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (ICD-10: C21.0) nie obejmuje: brzegu odbytu (C43.5, C44.5), skóry odbytu (C43.5, C44.5) oraz skóry okolicy odbytu (C43.5, C44.5).

2.1.3.1. Epidemiologia

Rak kanału odbytu występuje rzadko. W 2011 roku w Polsce wg KRN odnotowano 200 zachorowań, odnotowując z tego powodu 269 zgonów (143 mężczyzn i 126 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 0,2/100 tys./rok u mężczyzn i 0,4/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 0,5 i 0,3. Częściej chorują kobiety niż mężczyźni (141 vs 59), a wiek zachorowania to zwykle 60–65 lat⁵.

Źródło: Krajowy Rejestr Nowotworów

2.1.3.2. Etiopatogeneza

Czynnikami ryzyka raka kanału odbytu jest infekcja wirusem HPV (*human papilloma virus*), wirusem HIV (*human immunodeficiency virus*), nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu organów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się w 84% przypadków. Rak brzegu odbytu może powstać na podłożu kłykcin kończystych.

Rak kanału odbytu najczęściej jest wyczuwalny w górnej części kanału odbytu, co wiąże się z jego częstym powstawaniem z nabłonka przejściowego. Niekiedy, ze względu na brak barier anatomicznych, guz rozprzestrzenia się w kierunku odbytnicy, gdzie można wyczuć jego główną masę. Jeżeli stwierdza się raka płaskonabłonkowego, rozpoznaje się raka kanału odbytu, a nie odbytnicy. Raki płaskonabłonkowe odbytnicy występują bardzo rzadko i należy je rozpoznawać tylko wtedy, gdy guz nie łączy się z górnym brzegiem kanału odbytu.

⁵ Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny on-line na: <http://85.128.14.124/krn/> (dostęp 27-02-2014 r.)

Spływ chłonki ze skóry brzegu odbytu kieruje się do węzłów pachwinowych, dalej do biodrowych zewnętrznych, a następnie do biodrowych wspólnych. Chłonka kanału odbytu spływa w trzech kierunkach:

- poprzez węzły pachwinowe;
- do góry, poprzez węzły okołoodbytnicze i następnie do węzłów umiejscowionych wzdłuż naczyń odbytniczych górnych;
- do boku, do węzłów biodrowych wewnętrznych i następnie biodrowych wspólnych.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.3.3. Patomorfologia

Najczęstszym typem nowotworu jest rak płaskonabłonkowy — wcześniej rozpoznawane odmiany raka płaskonabłonkowego (*carcinoma basalooides, transitionale, cloacogenes* i *keratodes*) określa się obecnie wspólną nazwą raka płaskonabłonkowego (*carcinoma planoepitheliale*), ponieważ ich wyróżnianie nie ma znaczenia klinicznego. Rak gruczołowy w kanale odbytu stanowi około 10% nowotworów. Znacznie rzadziej diagnozuje się czerniaka złośliwego.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.3.4. Rozpoznawanie

Najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczo-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka. Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych (pachwinowych i miednicy) występują u około 30% chorych. Synchroniczne przerzuty odległe stwierdza się bardzo rzadko. W pierwszym okresie choroby częste jest nieprawidłowe rozpoznanie.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.3.5. Leczenie raka płaskonabłonkowego kanału odbytu

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa CRTH, nawet w zaawansowanych przypadkach. Wykonanie pierwotnej amputacji brzuszno-krzyżowej jest błędem; operację tę wykonuje się tylko w ramach terapii ratującej po niepowodzeniu CRTH.

Schemat CTH, polegający na podawaniu dwóch kursów fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny, pozostał jak dotąd niezmieniony. Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niecharakteryzującego się poprawą w zakresie przeżycia całkowitego. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika CTH.

Chemioterapia składa się z fluorouracylu podawanego w 96-godzinnym dożylnym wlewie ciągłym w dawce 1000 mg/m²/24 h od 1. do 4. dnia kursu. Mitomycynę w dawce 10 mg/m² podaje się w 1. lub 2. dniu kursu. Kurs jest powtarzany po 28 dniach. U chorych, u których towarzyszące schorzenia wykluczają podawanie CTH, stosuje się wyłącznie RTH. Dawki napromieniania muszą być wówczas wyższe.

Chemioradioterapia jest obarczona ryzykiem wystąpienia wczesnych powikłań popromiennych. Zawsze występuje bardzo dokuczliwy odczyn popromienny w skórze okolicy krocza i pachwin. Mogą się pojawić także biegunka, wymioty oraz leukopenia. Późne powikłania popromienne obserwowane są rzadko i najczęściej przejawiają się nagłymi parciami lub nietrzymaniem stolca. U kobiet może wystąpić zwężenie pochwy, a u mężczyzn — impotencja. W wysoko zróżnicowanym raku w I stopniu zaawansowania (T1, N0) możliwe są szerokie wycięcie guza i obserwacja, o ile marginesy chirurgiczne są wolne. Jeśli guz nacieka mięsień zwieracza, postępowanie to jest obarczone większym ryzykiem nawrotu — stosuje się wtedy uzupełniającą CRTH. Alternatywnym postępowaniem jest samodzielna CRTH.

W leczeniu raka gruczołowego kanału odbytu standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-krocзовym. Radioterapię kojarzy się z chirurgią według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy. Elektrywny obszar napromieniania powinien dodatkowo obejmować węzły pachwinowe. U chorych z guzami ≤ 4 cm bez przerzutów do węzłów zachęcające wyniki uzyskiwano przez skojarzenie miejscowego wycięcia z CRTH lub przez zastosowanie wyłącznie CRTH, ale takiego postępowania nie uznaje się za standardowe.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

Zdaniem [REDAKTOWANE] obecnie w Polsce w podanym wskazaniu stosowana jest radiochemioterapia 5FU + mitomycyna. Zdaniem eksperta są to najskuteczniejsze metody leczenia.

Źródło: raport AOTM-DS-431-3/2014

2.1.4. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

2.1.4.1. Nowotwory złośliwe jelita cienkiego (ICD-10: C17.2)

Rokowanie w nowotworach złośliwych jelita cienkiego dla pacjentów po resekcji zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.1.4.2. Nowotwory złośliwe odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C20.0)

Rak brzoju odbytu – jeśli guz jest mniejszy niż 2 cm średnicy i wycięcie następuje z marginesem przynajmniej 1 cm marginesu zdrowych tkanek to wyleczalność sięga 95%. W przypadkach bardziej zaawansowanych wyleczalność wynosi do 65%. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, występująca u około 20% chorych, powoduje spadek przeżyć 5-letnich do 30%. Rak kanału odbytniczego - 5-letnie przeżycie po leczeniu skojarzonym wynosi 65% - 90% w zależności od stopnia zaawansowania nowotworu. U około 15% chorych dochodzi do wznowy miejscowej. Wielkość guza jest najważniejszą cechą rokowniczą. Obecność przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych znacząco zmniejsza odsetek przeżyć 5-letnich.

Źródło: http://www.onkonet.pl/dp_npp_rakodbytu.html (dostęp: 29.04.2014 r.)

2.1.4.3. Nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C21)

Rokowanie w raku odbytnicy, w zależności od stopnia zaawansowania na podstawie amerykańskiego rejestru SEER. W badaniu EURO CARE-4 wykazano, że w Polsce odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w całej grupie chorych 39% — średnia w krajach europejskich to 53%.

Źródło: Bujko 2011, Herman 2011

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

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

Źródło: ChPL Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.)

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono głównie w oparciu o odnalezione polskie rekomendacje kliniczne (wytyczne Polskiej Unii Onkologii 2013), aktualne obowiązujące na dzień wykonywania raportu,

Obwieszczenie MZ ws. wykazu świadczeń gwarantowanych⁶, posiłkując się stanowiskiem eksperckim, uzyskanym w toku prac nad poprzednim raportem AOTM-DS-431-3/2014.

Szczegółowy opis rekomendacji klinicznych odnoszących się do postępowania w nowotworach złośliwych jelita cienkiego, odbytu i odbytnicy zamieszczono w raporcie AOTM-DS-431-3/2014.

Szczegółowy opis rekomendacji odnoszących się do zastosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach zamieszczono w rozdziale 4.1. *Rekomendacje kliniczne*; szczegółowy opis stanowiska zamieszczono w rozdziale 2.3.2 *Komparatory*

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** aktualnie stosowanymi w:

- nowotworach złośliwych jelita krętego są: doksorubicyna, mitomycyna, fluorouracyl + cisplatyna (wytyczne PUO 2013) oraz schematy chemioterapii: 5FU/LV [5-fluorouracyl/folinian wapnia] i FOLFOX 4 [folinian wapnia/fluorouracyl/oksaliplatyna (opinia eksperta)
- nowotworach złośliwych odbytnicy: chemioterapia i leczenie celowane, radioterapia, schemat FOLFIRI (fluorouracyl/folinian wapnia/irynotekan), FOLFOX4, bewacyzumab i cetuksymab (opinia eksperta); wg wytycznych PUO 2013: fluorouracyl + folinian wapnia lub kapecytabina;
- nowotworach złośliwych odbytu: radiochemioterapia, 5FU+mitomycyna (opinia eksperta) - podobnie wskazują wytyczne PUO 2013: mitomycyna i fluorouracyl.

Źródło: Obwieszczenie MZ, wytyczne PUO 2013, raport AOTM-DS-431-3/2014

Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

⁶ Obwieszczenie MZ z 23 kwietnia 2014 r. na dzień 1 maja 2014 r.

Tabela 2. Charakterystyka komparatorów

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycin C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|-----------------------------------|--|------------------------------|---|--|--|----------------------------------|--|--|
| Kod ATC | L01D B01 | L01BC06 | L01D | V03AF03 | L01XA03 | L01BC02 | L01XC07 | L01XC 06 |
| Grupa farmakoterapeutyczna | antracykliny i substancje pochodn | cytostatyki (antymetabolity) | Inne cytotoksyczne antybiotyki | odtrutki stosowane w leczeniu przeciwnowotworowym | pozostałe leki przeciwnowotworowe, związki platyny | analogi pirymidyn | leki przeciwnowotworowe i immunomoulujące, cytostatyki, pozostałe leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne | leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne |
| Dawka DDD | b.d. | | | 60 mg (w terapii przeciwnowotworowej) Źródło: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/?code=V03AF03&showdescription=yes (dostęp 29.04.2014 r.) | b.d. | | b.d. | b.d. |
| Substancja chemiczna | doksorubicyna | kapecytabina | mitomycyna | folinian wapnia | oksalipiatyna | fluorouracyl | bewacyzumab | cetuksymab |
| Postać farmaceutyczna | proszek do sporządzenia koncentratu do infuzji | tabletki powlekane | proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań | roztwór do wstrzykiwań, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań | koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji | roztwór do wstrzykiwań lub wlewu | koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji | roztwór do infuzji |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|--------------------------|---|---|---|---|---|---|--|---|
| Zarejestrowane wskazania | <ul style="list-style-type: none"> • Rak piersi; • neoadjuwantowa i adjuwantowa terapia kostniakomięsaka; • zaawansowany mięsak tkanki miękkiej u dorosłych; • drobnokomórkowy rak płuca ; • ziarnica złośliwa; • chłoniaki niezłościwe o wysokim stopniu złośliwości; • indukcja i terapia konsolidująca ostrej białaczki limfoblastycznej; • ostra białaczka szp kowa; • zaawansowany szpiczak mnogii; • zaawansowany lub nawrotowy rak endometrium; • zaawansowany lub nawrotowy rak brodawczakowaty/pęcherzykowy tarczycy; • anaplastyczny rak tarczycy; -leczenie układowe raka pęcherza moczowego miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami; • dopęcherzowa profilaktyka nawrotów powierzchniowego raka pęcherza moczowego po przezcewkowej resekcji guza; | <ul style="list-style-type: none"> • W leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa); • w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami; • w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny. <p>Produkt Capecitabine Teva w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Capecitabine Teva jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po</p> | <p>Zalecana w niektórych rodzajach raków, w połączeniu z innymi lekami lub po niepowodzeniu w ramach leczenia I linii.</p> <p>Można go stosować w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii w leczeniu powierzchniowego raka pęcherza moczowego; • monoterapii lub w połączeniu z innymi lekami w przerzutowym raku sutka; • połączeniu z innymi lekami w zaawansowanym płaskonabłonkowym szyjki macicy; • terapii skojarzonej w raku żołądka, trzustki i płuc (szczególnie nie drobnokomórkowego); • monoterapii lub w połączeniu w przypadku raka wątroby; • w połączeniu z innymi lekami cytotoksycznymi w raku jelita grubego; • monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w raku głowy i szyi; • monoterapii w leczeniu raka | <ul style="list-style-type: none"> • Ochronnie podczas stosowania antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat w celu zmniejszenia toksyczności cytostatyku oraz w przypadkach przedawkowania antagonistów kwasu foliowego (trymetreksat, trymetoprym, pirymetamina) u pacjentów dorosłych i u dzieci; • w terapii skojarzonej z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną postacią raka jelita grubego. | <p>Oksaliplatin w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana do stosowania w:</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy III stopnia (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego, • leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami | <p>Stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami. • Terapia skojarzona bewacyzumabem z chemioterapią opartą o paklitaksel jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi. • Terapia skojarzona bewacyzumabem z kapecytabiną jest wskazana jako leczenie pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z rozsiałym rakiem piersi, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni. Pacjenci, którzy otrzymali taksany lub antracykliny w ramach leczenia uzupełniającego w czasie ostatnich 12 miesięcy nie powinni być leczeni produktem Avastin w skojarzeniu z kapecytabiną. • Bewacyzumab w skojarzeniu z chemioterapią opartą | <p>Erbitux jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, wykazującym ekspresję receptora nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR), z genami RAS typu dz kiego</p> <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na irynotekanie, • w leczeniu pierwszego rzutu w skojarzeniu z FOLFOX, • w monoterapii u pacjentów po niepowodzeniu leczenia chemioterapią opartą na oksaliplatinie oraz irynotekanie, i u których występuje nietolerancja irynotekanu. <p>Erbitux jest wskazany w</p> <ul style="list-style-type: none"> • leczeniu pacjentów z rakiem płaskonabłonkowym w obrębie głowy i szyi • w skojarzeniu z radioterapią w miejscowo zaawansowanej chorobie, |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbix |
|--|--|---|--|--------------------|------------------|---------------------|--|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> • Nawrotowy rak jajnika; • guz Wilmsa (w stadium II zaawansowania; • odmiana o wysokim stopniu złośliwości, stadia zaawansowane (III do IV); • zaawansowany nerwiak zarodkowy; • mięsak Ewinga | niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane | prostaty; <ul style="list-style-type: none"> • raku skóry; • w białaczce i innych guzach litych; • leczeniu mięsaków; kombinacji z zabiegami chirurgicznym, przed zabiegiem (przełyku, raka płaskonabłonkowego) lub po operacji (rak żołądka); • połączeniu z radioterapią | | | | na pochodnych platyny jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym zaawansowanym, z przerzutami lub nawrotowym, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa. Bewacyzumab w skojarzeniu z interferonem alfa-2a jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym i (lub) rozsianym rakiem nerki. <ul style="list-style-type: none"> • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stadium IIIB, IIIC i IV wg klasyfikacji FIGO Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa) nabłonkowym rakiem jajnika, rakiem jajowodu i pierwotnym rakiem otrzewnej. • Bewacyzumab w skojarzeniu z karboplatiną i gemcytabiną jest | <ul style="list-style-type: none"> • w skojarzeniu z chemioterapią opartą na platynie w chorobie nawracającej i (lub) z przerzutami |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|-------------------|---|---|--|--|---|--|---|--|
| | | | | | | | wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z pierwszym nawrotem wrażliwego na związki platyny raka nabłonkowego jajnika, raka jajowodu lub pierwotnego raka otrzewnej, u których nie stosowano wcześniej bewacyzumabu ani innych inhibitorów VEGF lub leków działających na receptor dla VEGF. | |
| Dawkowanie | <p>Podawanie dożylnie: Dawkę leku oblicza się zazwyczaj na podstawie powierzchni ciała (mg/m^2). Schemat dawkowania doksorubicyny może różnić się w zależności od wskazania do stosowania (guzy łite lub ostra białaczka) oraz w wykorzystaniu w specjalnym planie leczenia (monoterapia, leczenie skojarzone z innymi środkami cytotoksycznymi lub jako część postępowania multidyscyplinarnego o obejmującego chemioterapię, leczenie chirurgiczne, radioterapię i</p> | <p><u>Monoterapia</u> Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak piersi W monoterapii zalecana dawka początkowa kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi $1250 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. podawana 2 razy na dobę (rano i wieczorem; odpowiada to całkowitej dawce dobowej $2500 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc.) przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa. Leczenie</p> | <p>Dożylnie dawkę należy podać jak najwolniej w celu uniknięcia wynaczynienia. Standardowa dawka mieści się w zakresie $4\text{-}10 \text{ mg}$ podano na $1\text{-}6$ tygodniowych odstępach. W wielu schematach skojarzonych, dawka wynosi $10 \text{ mg}/\text{m}^2$ pola powierzchni ciała, przebieg powtarza się w odstępach tak długo jak wymagane to jest. W zakresie od $40\text{-}80 \text{ mg}$ ($0,58\text{-}1,2 \text{ mg} / \text{kg}$) podaje się często w celu uzyskania zadowalającej odpowiedzi Wyższa dawka może być stosowana ale należy nie</p> | <p><u>Terapia skojarzona z 5-fluorouracylem w leczeniu cytostatycznym pacjentów z zaawansowaną lub przerzutową postacią raka jelita grubego</u> Dawkowanie 5-fluorouracylu i folinianu wapnia jest różne w różnych schematach leczenia. Poniżej przedstawiono przykłady schematów stosowania u dorosłych i pacjentów w podeszłym wieku. <u>Schemat tygodniowy:</u> folinian wapnia podaje się w dawce $20 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) a bo od $200 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. do $500 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. w 2-godzinnym wlewie + 5-fluorouracyl w dawce</p> | <p>Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu uzupełniającym wynosi $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie, co dwa tyg., przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatin w leczeniu raka okrężnicy i odbytu z przerzutami wynosi $85 \text{ mg}/\text{m}^2$ pc. dożylnie, co dwa tygodnie, do czasu progresji choroby lub wystąpienia objawów znacznej toksyczności. Dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji na produkt leczniczy. Oksaliplatinę należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem. Oksaliplatinę podawana jest w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin. Roztwór do infuzji przygotowuje się w 250 ml do 500 ml 5%</p> | <p>W monoterapii zaleca się następujący schemat leczenia. Leczenie początkowe: Dawkę początkową można podać we wlewie lub wstrzyknięciu; wlew jest zwykle korzystniejszy ze względu na mniejszą toksyczność. Wlew dożylny: $15 \text{ mg}/\text{kg}$ mc. lub $600 \text{ mg}/\text{m}^2$, 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</p> | <p><u>Rak okrężnicy lub odbytnicy z przerzutami (mCRC)</u> Zalecana dawka produktu Avastin podawana w postaci infuzji do żyłnej to zarówno $5 \text{ mg}/\text{kg}$ masy ciała lub $10 \text{ mg}/\text{kg}$ masy ciała podawana co 2 tygodnie jak i $7,5 \text{ mg}/\text{kg}$ masy ciała lub $15 \text{ mg}/\text{kg}$ masy ciała podawana co 3 tygodnie. Zaleca się prowadzenie leczenia aż do wystąpienia progresji choroby zasadniczej lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności</p> | <p>Dawkowanie Przed pierwszym wlewie dożylnym pacjenci muszą otrzymać premedykację lekami przeciwhistaminowymi i kortykosteroidem co najmniej 1 godzinę przed podaniem cetuksymabu. Postępowanie to jest zalecane przed wszystkimi kolejnymi wlewami. We wszystkich wskazaniach Erbitux podawany jest raz w tygodniu. Początkowa dawka wynosi 400 mg cetuksymabu na m^2 powierzchni ciała (pc.). Wszystkie kolejne cotygodniowe dawki wynoszą</p> |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|--|--|--|---|---|---|--|---|---------|
| | <p>leczenie hormonalne). <u>Monoterapia:</u> Zalecana dawka wynosi 60–75 mg/m² powierzchni ciała dożylnie, jako jednorazowa dawka lub w dawkach podzielonych w ciągu 2–3 kolejnych dni podawanych dożylnie w odstępach 21-dniowych. Schematy leczenia i dawkowania mogą być dostosowywane zgodnie z protokołem. Szczegółowych informacji dotyczących dawkowania należy szukać w aktualnych protokołach. <u>Terapia skojarzona:</u> W przypadku stosowania chlorowodorku doksorubicyny w skojarzeniu z innymi cytostatykami, należy zmniejszyć dawkę leku do 30–60 mg/m² co 3 do 4 tygodni. <u>Maksymalna dawka skumulowana:</u> Zaleca się, by całkowita skumulowana dawka doksorubicyny (łącznie z pochodnymi lekami,</p> | <p>uzupełniająca pacjentów z rakiem okrężnicy w stadium III powinno być prowadzone przez okres 6 miesięcy. <u>Leczenie skojarzone</u> Rak okrężnicy, rak jelita grubego i odbytnicy oraz rak żołądka. W leczeniu skojarzonym zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 800-1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy. Dołączenie do schematu leczenia skojarzonego czynników biologicznych nie powoduje konieczności zmiany dawki początkowej kapecytabiny. U pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i cisplatyną przed podaniem cisplatyny należy zastosować wstępnie leczenie utrzymujące właściwe nawodnienie oraz przeciwwymiotne, zgodnie z opisem zawartym w</p> | <p>przekraczać łącznej skojarzonej dawki powyżej 2 mg / kg.</p> | <p>500 mg/m² pc. (bolus) w trakcie trwania (w środku) lub pod koniec infuzji folinianu wapnia. Schemat miesięczny: folinian wapnia podaje się w dawce 20 mg/m² pc. w szybkim wstrzyknięciu dożylnym (bolus) lub od 200 mg/m² pc. do 500 mg/m² pc. w 2-godzinny wlew i natychmiast podaje się 5-fluorouracyl w dawce 425 lub 370 mg/m² pc. (bolus), przez 5 kolejnych dni. <u>Schemat dwutygodniowy:</u> folinian wapnia podaje się w dawce 200 mg/m² pc. w 2-godzinnej infuzji dożylniej, następnie 400 mg/m² pc. 5-fluorouracylu w szybkim wstrzyknięciu dożylnym i 600 mg/m² pc. w 22-godzinny wlew przez dwa kolejne dni, co 2 tygodnie. W zależności od stanu pacjenta, reakcji klinicznej na leczenie i nasilenia reakcji toksycznych może być konieczna zmiana dawki 5-fluorouracylu i odstępów pomiędzy dawkami. Liczba zastosowanych kursów leczenia</p> | <p>roztworu glukozy, aby otrzymać stężenie pomiędzy 0, 20 mg/ml i 0,70 mg/ml; stężenie 0,70 mg/ml jest największym stężeniem w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatin wynoszącej 85 mg/m² pc. Oksaliplatin była stosowana głównie w skojarzeniu z 5-fluorouracylem, podawanym w ciągłej infuzji dożylniej. W schemacie dawkowania 5-fluorouracylu co dwa tygodnie, stosowano podawanie zarówno w bolusie, jak i ciągłej infuzji dożylniej.</p> | <p>30 do 60 minut, a bo 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. Wstrzyknięcie dożylnie: 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. Wlew dotętniczny: 5 do 7,5 mg/kg mc. lub</p> | <p>250 mg cetuksymabu na m² pc. <u>Rak jelita grubego</u> U pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami cetuksymab stosuje się w skojarzeniu z chemioterapią lub w monoterapii. Przed rozpoczęciem leczenia produktem Erbitux wymagane jest potwierdzenie statusu genów RAS (KRAS i NRAS) typ u dzikiego. Status mutacji powinien zostać określony przez doświadczone laboratorium za pomocą zwalidowanych metod testowych oznaczania mutacji w genach KRAS i NRAS (eksony 2, 3 i 4). Danych dotyczących dawkowania lub zalecanej modyfikacji dawkowania równocześnie stosowanych chemioterapeutyków w należy szukać w informacji o tych lekach. Nie wolno ich podawać wcześniej niż po</p> | |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|--|---|--|-------------------|--|------------------|--|---------|---|
| | <p>takimi jak daunorubicyna) nie przekraczała 450–550 mg/m² powierzchni ciała. Pacjentom z jednoczesną chorobą serca poddawanych napromienianiu śródpiersia i (lub) serca, pacjentom uprzednio leczonym środkami a kilującymi i pacjentom wysokiego ryzyka (np. pacjentom z nadciśnieniem tętniczym przez okres dłuższy niż 5 lat, pacjentom, u których wystąpiło wcześniej uszkodzenie serca z powodu choroby wieńcowej, wady zastawek lub choroby mięśnia sercowego albo chorym w wieku powyżej 70 lat) nie należy podawać dawki większej niż 400 mg/m² powierzchni ciała, a czynność serca u tych pacjentów należy monitorować</p> | <p>charakterystyce produktu leczniczego cisplatyny. U pacjentów, którzy otrzymują kapecytabinę w skojarzeniu z oksaliplatiną, zgodnie z zapisami charakterystyki produktu leczniczego oksaliplatin, zaleca się stosowanie leków przeciwwymiotnych w premedykacji. Czas trwania leczenia uzupełniającego u chorych na raka okrężnicy w stadium III powinien wynosić 6 miesięcy.</p> | | <p>zależy od decyzji lekarza mającego doświadczenie w prowadzeniu terapii przeciwnowotworowej.</p> | | <p>200 do 300 mg/m² na dobę można podawać w ciągłym wlewie dotętniczym trwającym 24 godziny.</p> <p>Leczenie podtrzymujące:</p> <p>Leczenie podtrzymujące można rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu początkowego cyklu leczenia pod warunkiem, że u pacjenta nie występują istotne objawy toksyczności.</p> <p>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>Leczenie skojarzone z innymi lekami cytostatycznymi:</p> <p>Fluorouracil Accord może być stosowany z innymi lekami cytostatycznymi. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę standardową.</p> | | <p>upływie jednej godziny od zakończenia wlewu cetuksymabu. Zaleca się kontynuowanie leczenia cetuksymabem do czasu progresji choroby podstawowej</p> |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbix |
|---|--|---|--|---|--|--|--|--|
| Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce | b.d. | 20.04.2012 r. (Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002362/WC500127291.pdf <u>dostęp 29.04.2014 r.</u>) | 26.11.1992 | 22.04.2004 | 16.11.2010 | 24.03.2010 | 12.01.2005 Źródło: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf (dostęp 06.05.2014 r.) | 29.06.2004 |
| Informacje dotyczące mechanizmu działania | Aktywność biologiczna doksorubicyny związana jest ze zdolnością wiązania DNA, co skutkuje zahamowaniem układu enzymatycznego niezbędnego podczas procesów replikacji i transkrypcji DNA. Jak się wydaje, blokowanie cyklu komórkowego jest maksymalnie nasilone podczas fazy S i mitozy. Jednakże, zahamowanie obserwowano również podczas innych faz cyklu komórkowego. | Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, który działa jako doustny prekursor cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję 5-FU, fosforylaza tymidynowa (ThyPase), jest obecna jest w tkankach guza, ale także występuje zwykle w prawidłowych tkankach, chociaż w | Mitomycyna jest antybiotykiem przeciwnowotworowym, który jest aktywowany przez tkanki środkiem alkilującym, który zakłóca działanie kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA) w komórkach raka przez utworzenie kompleksu z DNA, a także działa hamując na podział komórek rakowych poprzez zakłócanie biosyntezy DNA. | Folinian wapnia jest aktywnym metabolitem kwasu folinowego i ważnym koenzymem w biosyntezie kwasów nukleinowych podczas leczenia cytostatykami. Folinian wapnia jest często stosowany w celu zmniejszenia działania toksycznego antagonistów kwasu foliowego, takich jak metotreksat, trymetoprym, pirymetamina. Folinian wapnia i antagoniści kwasu foliowego mają ten sam nośnik w transporcie przez błony komórkowe i rywalizują o wejście do komórki, co pobudza wypływ antagonisty. Folinian | Oksaliplatyna wykazuje szerokie spektrum działania cytotoksycznego in vitro oraz działa przeciwnowotworowo in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka okrężnicy i odbytu u człowieka. Ponadto, oksaliplatyna wykazuje aktywność in vitro oraz in vivo w różnych modelach opornych na cisplatinę. Zarówno in vitro, jak i in vivo obserwowano synergistyczne działanie cytotoksyczne podczas stosowania produktu leczniczego w skojarzeniu z 5-fluorouracylem. Badania nad mechanizmem działania oksaliplatyny, mimo że | Fluorouracyl jest analogiem uracylu, składnika kwasu rybonukleinowego. Uważa się, że produkt leczniczy działa przeciwiemetabolicznie. Po przemianie wewnątrz komórki w aktywny deoksynukleotyd, hamuje on syntezę DNA, blokując konwersję kwasu deoksyurydylowego do kwasu tymidylowego przez enzym syntetazę tymidylową. Fluorouracyl może również hamować syntezę RNA. | Bewacyzumab wiąże się z czynnikiem wzrostu śródbłonnka naczyń (VEGF), kluczowym mediatorem waskulogenezy i angiogenezy, hamując wiązanie VEGF z receptorami Flt-1 (VEGFR-1) i KDR (VEGFR-2) na powierzchni komórek śródbłonnka. Neutralizacja biologicznej aktywności VEGF cofa nowopowstałe unaczynienie guza, normalizuje pozostające unaczynienie guza oraz zatrzymuje powstawanie nowych naczyń w guzie, przez co hamuje wzrost guza | Cetuksymab jest chimerycznym przeciwciałem monoklonalnym IgG skierowanym swoiście przeciwko receptorowi nabłonkowego czynnika wzrostu (EGFR). Szlaki sygnałów przekazywanych przez EGFR związane są z kontrolą przeżycia komórek, progresją cyklu komórkowego, angiogenezą, migracją komórek i inwazją komórkową/przerzutowaniem. Cetuksymab wiąże się z EGFR z powinowactwem od |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|--|------------------|--|-------------------|--|---|---------------------|---------|---|
| | | <p>niższym stężeniu. W modelach heteroprzeszczepu ludzkich komórek nowotworowych kapecytabina wykazywała synergistyczne działanie w skojarzeniu z docetakselem, co może mieć związek ze zwiększeniem aktywności fosforylasy tymidynowej powodowanej przez docetaksel. Wykazano, że metabolizm 5-FU w szlaku anabolicznym prowadzi do blokady metylacji kwasu deoksyurydylowego w kwas tymidylowy, co powoduje wpływ na syntezę kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA). Inkorporacja 5-FU prowadzi także do zahamowania syntezy RNA i białek. Ze względu na zasadnicze znaczenie DNA i RNA dla podziału i wzrostu komórki, spowodowany przez 5-FU niedobór tymidyny może prowadzić do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki. Skutki zaburzeń syntezy DNA i RNA są największe w</p> | | <p>wapnia wnika do komórki i chroni ją przed toksycznym działaniem antagonistów kwasu foliowego. Folinian wapnia służy jako źródło wcześniej zredukowanego H-4 folinianu; dlatego może ominąć blokadę dla antagonistów kwasu foliowego i dostarczyć substrat dla różnych koenzymów kwasu foliowego. Folinian wapnia uczestniczy w przemianach biochemicznych fluoropirymidyny (5-fluorouracyl, 5-FU) i zwiększa jej działanie cytotoksyczne. 5-FU hamuje syntezę DNA powodując utworzenie kompleksu FdUMP, syntetazy tymidynowej (TS) i kofaktora 5'10' metylenotetrahydrofoliowego (Me-THP). Synteza DNA nie ulega całkowitemu zahamowaniu, ponieważ zachowane zostaje śladowe uwalnianie TS. Leucovorin Ca Teva nasila hamowanie syntezy DNA poprzez stabilizację kompleksu FdUMP/TS/Me-THP.</p> | <p>nie jest on w pełni wyjaśniony, wykazały, że uwodnione pochodne powstające w następstwie biotransformacji oksaliplatin, wchodzą w interakcje z DNA, aby utworzyć połączenia krzyżowe, zarówno wewnątrz, jak i pomiędzy łańcuchami DNA powodując przerwanie syntezy DNA, co w efekcie prowadzi do działania cytotoksycznego i przeciwnowotworowego.</p> | | | <p>około 5- do 10 razy silniejszym niż jego endogenne ligandy. Cetuksymab blokuje wiązanie endogennych ligandów EGFR, powodując zahamowanie czynności receptora. Powoduje to internalizację EGFR i może prowadzić do zmniejszenia ekspresji EGFR. Cetuksymab działa również na efektorowe komórki cytotoksyczne układu immunologicznego, ukierunkowując je na komórki wykazujące ekspresję EGFR (cytotoksyczność komórkowa zależna od przeciwciał; ang. Antibody dependent cell-mediated cytotoxicity, ADCC). Cetuksymab nie wiąże się z innymi receptorami należącymi do rodziny HER. Produkt białkowy protoonkogenów RAS (ang. rat sarcoma) jest centralnym czynnikiem przekazującym sygnał EGFR w dół szlaku</p> |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Erbitux |
|---------------------------------------|--|---|---|--|---|--|--|--|
| | | komórkach szybko dzielących się, które szybko metabolizują 5-FU | | | | | | sygnałowego. W przypadku nowotworów aktywacja RAS przez EGFR przyczynia się za pośrednictwem EGFR do zwiększenia proliferacji, przeżycia i wytwarzania czynników pro-angiogennych. Onkogeny z rodziny RAS są jednymi z najczęściej aktywowanych onkogenów w raku występującym u ludzi. Mutacje genów RAS w określonych miejscach, tzw. "hot-spot" na eksonach 2, 3 i 4, prowadzą do konstytutywnej aktywacji białek RAS, niezależnie od sygnałów przekazywanych przez EGFR |
| Przeciwwskazania i ostrzeżenia | Nadwrażliwość na doksorubicynę, inne antracykliny lub antracenediony lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Przeciwwskazania dotyczące podawania dożylnego: -wyraźna | <ul style="list-style-type: none"> Wywiad obciążony ciężkimi i nietypowymi odczynami na leczenie fluoropirymidynami, Nadwrażliwość na kapecytabinę lub którykolwiek ze składników leku lub fluorouracyl, Wiadomy niedobór dehydrogenazy pirymidynowej, | Pacjenci, którzy wykazują nadwrażliwość idiosynkratyczne reakcje na mitomycynę lub któregośkolwiek ze składników produktu. Przeciwwskazanie do stosowania u pacjentów z | <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na którykolwiek składnik produktu; niedokrwistość złośliwa i inne rodzaje niedokrwistości wywołane niedoborem witaminy B12, gdyż podanie produktu Leucovorin Ca Teva może zmniejszać zmiany | Oksaliplatin jest przeciwwskazana u: <ul style="list-style-type: none"> pacjentów ze znaną nadwrażliwością na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną, pacjentek karmiących piersią, pacjentów z zahamowaną | Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. <p>Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciężkich zakażeń | <ul style="list-style-type: none"> nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (dwuwodzian trehalozy, fosforan sodu, polisorbát 20, woda do wstrzykiwań, nadwrażliwość na produkty otrzymywane z | Erbitux jest przeciwwskazany u pacjentów z ciężkimi (stopień 3. lub 4.) reakcjami nadwrażliwości na cetuksymab w wywiadzie. Stosowanie preparatu Erbitux w skojarzeniu z chemioterapią |

| | Doxorubicin Teva | Capecitabine Teva | Mitomycyn C Kyowa | Leucovorin CA Teva | Oxaliplatin Kabi | Fluorouracil Accord | Avastin | Eribitux |
|--|--|---|---|--|---|---|---|---|
| | utrzymująca się mielosupresja i (lub) ciężkie zapalenie jamy ustnej wywołane przez uprzednie leczenie cytotoksyczne i (lub) napromienianie (w tym pacjenci z dużym ryzykiem wystąpienia krwotoku) - ostre zakażenie uogólnione -ciężkie zaburzenie czynności wątroby -ciężkie zaburzenia rytmu serca, zaburzona czynność serca, ostry zawał mięśnia sercowego, przebyty zawał mięśnia sercowego, ostre zapalenie mięśnia sercowego -uprzednio stosowane leczenie antracyklinami w maksymalnych dawkach skumulowanych -karmienie piersią | <ul style="list-style-type: none"> •Okres ciąży i laktacji, •Ciężka leukopenia, neutropenia i trombocytopenia, •Ciężka niewydolność wątroby, •Ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min), •Leczenie sorywudyną lub jej analogami np. brywudyną, •Jeżeli istnieją przeciwwskazania do stosowania produktów wykorzystywanych w kombinacji z kapecytabiną, wówczas takiego produktu nie należy stosować. | małopłytkowością, zaburzeniami krzepnięcia i tendencją do nadmiernego krwawienia. | hematologiczne, ale jednocześnie może nasilać istniejące zmiany neurologiczne. | czynnością szpiku kostnego przed pierwszym cyklem leczenia: liczba neutrofilii < 2x10 ⁹ /l i (lub) liczba płytek krwi < 100x10 ⁹ /l, - pacjentów z obwodową neuropatią czuciową wraz z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia, - pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny poniżej 30 ml/min.) | (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 | komórek jajnika chom ka chińskiego (CHO) lub inne rekombinowane ludzkie lub humanizowane przeciwciała, • ciąża | zawierającą oksaliplatinę jest przeciwwskazane u pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami (ang. metastatic colorectal cancer, mCRC) z mutacją genów RAS lub u pacjentów, u których status genów RAS w mCRC jest nieznany. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania dotyczące równocześnie stosowanych chemioterapeutyków w lub radioterapii. |

Źródła:

ChPL Leucovorin CA TEVA (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.09.2010 r.);

ChPL Fluorouracil Accord dostępne na http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2010-10-15_07012010_m1-3-1-SPC_clear.doc (dostęp 29.04.2014 r.);ChPL Mitomycyn C Kyowa (dostępne na <https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26917/SPC/Mitomycin+C/>) (dostęp 29.04.2014 r.);

ChPL Oxaliplatin Kabi (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 22.09.2013 r.)

ChPL Doxorubicin Teva dostępne na http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2011-08-18_doxorubicin_teva_smpc_2011.07.26.pdf (dostęp 29.04.2014 r.)ChPL Capecitabine Teva dostępne na http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420119971/anx_119971_pl.pdf (dostęp 29.04.2014 r.)ChPL Avastin dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (dostęp 06.05.2014 r.)ChPL Eribitux dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf (dostęp 06.05.2014 r.)

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Dane epidemiologiczne dla poszczególnych wskazań zostały przedstawione w rozdz. 1.2. *Problem zdrowotny*.

Na podstawie danych uzyskanych z NFZ na potrzeby raportu AOTM-DS-431-3/2014 dla 2013 r. stwierdza się, iż liczba PESELI osób ubiegających się o finansowanie ze środków publicznych w ramach programu świadczenia chemioterapii niestandardowej dla każdego ze wskazań wyniosła 2, co daje liczbę 6 numerów PESEL, jednakże nie jest jasne ile faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w przekazanym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

Źródło: raport AOTM-DS-431-3/2014

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W poniższej tabeli zebrano podstawowe informacje dotyczące zagadnień rejestracyjnych przedmiotowej technologii.

Tabela 3. Interwencje oceniane

| | Afinitor |
|---|---|
| Substancja czynna | ewerolimus |
| Kod ATC | L01XE10 |
| Grupa farmakoterapeutyczna | Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych |
| Dawka DDD wg WHO | brak |
| Postać farmaceutyczna | tabletki |
| Droga podania | doustna |
| Dawkowanie na podstawie ChPL | 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. |
| Status leku sierocego | TAK - we wskazaniu: naczyniakomięśniakotłuszczak nerki w przebiegu stwardnienia guzowatego (ang. TSC) oraz gwiaździak podwyżściółkowy olbrzymiokomórkowy (ang. SEGA) w przebiegu TSC; od 2009 r. a także w TSC od 2010 r. |
| Procedura rejestracyjna | Centralna |
| Data pierwszego dopuszczenia do obrotu | Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 03 sierpnia 2009 – centralna procedura rejestracyjna Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 03 sierpnia 2009 |
| Przeciwwskazania | Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą: butylowany hydroksytoluen (E321) stearynian magnezu, laktoza jednowodna, hypromeloza, krospowidon typu A, laktoza bezwodna |
| Inne informacje | - |

Źródło: ChPL Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Ewerolimus (Afinitor) jest zarejestrowany w:

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

Źródło: ChPL Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.)

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

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 we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20) i nowotwór złośliwy odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu (C21.0).

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Przedmiotowy produkt leczniczy może być stosowany w zarejestrowanych wskazaniach. Zostały one wymienione w pkt. 2.3.1.2 niniejszego opracowania.

Źródło: ChPL Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.)

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Substancja czynna ewerolimus była 11-krotnie przedmiotem prac AOTM, w tym w przedmiotowych wskazaniach. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na obszerność uzasadnień wydanych rekomendacji i stanowisk, zrezygnowano z ich przedstawienia w raporcie, z wyjątkiem rekomendacji dotyczącej poprzedniego raportu.

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące ewerolimusu

| Dokumenty Nr i data wydania | Wskazanie medyczne | Stanowisko RK/RP | Rekomendacja Prezesa Agencji |
|--|---|---|--|
| <p>Stanowisko RP nr 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> | <p>Nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Ewerolimus powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną ewerolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazanie. Są to wytyczne polskie PSGN 2013, dopuszczające możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego oraz wytyczne NANETS 2010 (USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych finansowanych ze środków publicznych terapii obejmującej podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2 (nowotwór złośliwy jelita krętego), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy), C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone), realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Ewerolimus powinien być stosowany jedynie w guzach o utkaniu neuroendokrynnym.</p> <p>Odnaleziono pozytywne rekomendacje dotyczące stosowania ewerolimusu dotyczące jednak szerszego niż przedmiotowe wskazania. Wytyczne polskie PSGN 2013 (Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych), dopuszczają możliwość stosowania ewerolimusu w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego, a także wytyczne NANETS 2010 (North America Neuroendocrine Tumor Society, USA), zgodnie z którymi ewerolimus można rozważyć u pacjentów z nowotworem złośliwym jelita krętego, u których wykorzystano już inne opcje terapii.</p> <p>Zasadnym wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego substancję czynną ewerolimus, stosowanego w chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka, jeśli są stosowane.</p> |
| <p>Stanowisko RP nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 72/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> | <p>Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (C80) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| | | | |
|--|---|---|--|
| <p>Stanowisko RP nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> | <p>Nowotwór złośliwy trzustki:</p> <ul style="list-style-type: none"> •C25 - Nowotwór złośliwy trzustki, nieokreślony, •C25.0 – Głowa trzustki •C25.1 – Trzon trzustki •C25.2 – Ogon trzustki •C25.8 – Zmiana przekraczająca granice trzustki •C25.9 – Trzustka, nie określona <p>- Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25, C25.0, C25.1, C25.2, C25.8, C25.9 realizowanych w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ewerolimusu (Afinitor) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C25; C25.0; C25.1; C25.2; C25.8; C25.9.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014, 91/2014 i 92/2014 z dnia 24 marca 2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r</p> | <p>Wniosek o objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniu: leczenie ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Votubia (ewerolimus), EAN 5909990900589, EAN 5909990900626, EAN 5909990900565,, we wskazaniu: leczenie chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi wymagającymi leczenia, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Votubia, ewerolimus, tabletki, 5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900589; Votubia, ewerolimus, tabletki, 10mg, 30tabl. kod EAN 5909990900626; Votubia, ewerolimus, tabletki, 2,5mg, 30tabl. kod EAN 5909990900565 w leczeniu ewerolimusem chorych na stwardnienie guzowate z niekwalifikującymi się do leczenia operacyjnego guzami podwyściółkowymi olbrzymiokomórkowymi (SEGA) wymagającymi leczenia ICD-10 Q85.1, pod warunkiem obniżenia ceny leku i właściwego opisanie kryteriów włączenia i wyłączenia z programu (wskazania i przeciwwskazania do zabiegu neurochirurgicznego).</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2014 z dnia 20.01.2014 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 16/2014 z dnia 20.01.2014 r.</p> | <p>Usunięcie świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C75.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej</p> | <p>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”.</p> | <p>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).</p> |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 27.01.2014</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 28/2014 z dnia 27.01.2014 r.</p> | <p>Usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5; D30.0; D33; D33.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C71.5, D30.0, D33.0, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie leku Votubia (ewerolimus) we wskazaniach określonych kodami ICD-10 C71.5 (nowotwór złośliwy (komory mózgowe)); D30.0 (nowotwór niezłośliwy (nerka)); D33 (niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (nowotwór niezłośliwy (mózg, nadnamiotowe)).</p> |

| | | | |
|---|--|--|---|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 oraz 131/2013 z dnia 22.07.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 84/2013 z dnia 22.06.2013 r.</p> | <p>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 programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestaniem 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 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 (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestaniem 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 całkowite i niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje 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 uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestaniem 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>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 87/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> | <p>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej a bo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 05.12.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2011 z dnia 05.12.2011 r.</p> | <p>Usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”</p> | <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznych przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”. Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, uważa za wskazane, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania – inhibitorów kinazy mTOR (ang. the mammalian target of rapamycin).</p> |




we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej


| | | | |
|---|---|--|--|
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2013 oraz 168/2013 z dnia 19.08.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 106/2013 z dnia 19.08.2013 r</p> | <p>Ocena leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711598 w ramach programu lekowego: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokryny trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> | <p>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 neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.</p> |
| <p>Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 02.12.2013 r.</p> | <p>Zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje czynne: azatiopryna, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne utrzymanie finansowania produktów leczniczych zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, prednizolon, prednizon, sirolimus, takrolimus w zakresie następujących wskazań:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek w odniesieniu do produktów zawierających azatioprynę, ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus; 2. stan po przeszczepie narządu, kończyny, tkanek, komórek i szpiku w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon; 3. stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających ewerolimus, kwas mykofenolowy, sirolimus, takrolimus; 4. stan po przeszczepie nerki – u dzieci do 18 roku życia w odniesieniu do produktów leczniczych zawierających prednizolon, prednizon. | <p>Nie dotyczy</p> |

Źródło: www.aotm.gov.pl (dostęp 29.04.2014 r.), raport AOTM-DS-431-3/2014

2.3.2. Komparatory

Tabela 5. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

| Ekspert | Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić wnioskowaną technologię | Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu | Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu | Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce |
|---|--|--|---|---|--|
| Nowotwory złośliwe jelita krętego (C17.2) | | | | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • 5FU / LV (5-fluorouracyl / leukoworyna); • FOLFOX-4 (folinian wapnia / fluorouracyl / oksaliplatyna) | „Brak danych” | „Chemioterapia wg wskazań rejestracyjnych” | „Resekcja chirurgiczna i chemioterapia FOLFOX-4” | „Resekcja + chemioterapia” |
| Nowotwory złośliwe odbytnicy (C20) | | | | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapia i leczenie celowane; • radioterapia; • FOLFIRI (folinian wapnia / fluorouracyl / irynotekan);; • FOLFOX (folinian wapnia / fluorouracyl / oksaliplatyna); • bewacyzumab; • cetuksymab | „Brak danych” | „Chemioterapia wg wskazań rejestracyjnych” | „-Resekcja, - radioterapia, -chemioterapia – program lekowy” | „Resekcja + chemioterapia” |
| Nowotwory złośliwe odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) | | | | | |
|  | <ul style="list-style-type: none"> • radiochemioterapia; • 5 fluorouracyl + mitomycyna | Brak danych” | „Chemioterapia wg wskazań rejestracyjnych” | „Radiochemioterapia, 5FU + mitomycyna” | „Radiochemioterapia” |

Źródło: stanowisko eksperta  otrzymane na potrzeby raportu AOTM-DS-431-3/2014

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

Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej. Ze względu na obszerność uzasadnień wydanych rekomendacji i stanowisk, zrezygnowano z ich przedstawienia w raporcie.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wskazań określonych w zleceniu MZ (ICD-10: C17.2; ICD-10: C20; ICD-10: C21.0)

| Dokumenty nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|--|--|
| Wskazanie ICD-10: C17.2 | | |
| substancja czynna: imatyn b | | |
| „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C 48” | | |
| <p>Stanowisko RP nr 99/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> <p>Stanowisko RP nr 101/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2012 z dnia 29.10.2012 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/PDGFRA. Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany.</p> | <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071 w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48". Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu.</p> |
| Substancja czynna: sorafen b | | |
| Wskazanie: ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2 (chemioterapia niestandardowa) | | |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30.12.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 184/2013 z dnia 30.12.2013 r.</p> | <p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> <p>Jednocześnie Rada zwraca uwagę, że skuteczność sorafen bu jest ograniczona jedynie do nowotworów typu GIST, po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunitynibem.</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podawanie sorafenibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C48.0; C.17.9; C48; C16.8; C16.9; C17.0; C17.2 i C48.2, pod warunkiem ograniczenia jego zastosowania jedynie do nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST, ang. gastrointestinal stromal tumors), po niepowodzeniu leczenia imatynibem i sunityn b.</p> |
| substancja czynna: DOTA-TATE+90Y | | |
| wskazanie: ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73 | | |
| <p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21.10.2013 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa</p> | <p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgodę na</p> | <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25.4, C.34.9, C.74.0,</p> |

| Dokumenty nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|--|--|---|
| AOTM nr 146/2013 z dnia 21.10.2013 r. | finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73. | C.75.9, C.80, C.74.1, C.73. |
| substancja czynna: DOTA-TATE+90Y wskazanie: ICD-10: C17.2, C18.1 | | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 226/2013 z dnia 21.10.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 150/2013 z dnia 21.10.2013 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+ 90Y we wskazaniach określonych kodami ICD 10: C17.2, C18.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17.2, C.18.1. |
| substancja czynna: DOTA-TATE+90Y/177Lu wskazanie: ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9 | | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 21.10.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 148/2013 z dnia 21.10.2013 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+ 90Y/177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y/177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.20, C.26, C.73, C.74.0 i C.75.9 |
| Wskazanie ICD-10: C20 | | |
| substancja czynna: imatyn b Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C 48" | | |
| Stanowisko RP nr 99/2012 z dnia 29.10.2012 r. Stanowisko RP nr 101/2012 z dnia 29.10.2012 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2012 z dnia 29.10.2012 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Glivec (imatynib), w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”. Jednocześnie rada pozytywnie opiniuje finansowanie imatynibu w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST)”, w zakresie istniejącej grupy limitowej (bezpłatnie dla pacjenta) z uwzględnieniem wymogu oznaczania mutacji KIT/PDGFR. Instrument dzielenia ryzyka nie został zaproponowany. | Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Glivec® (imatynib), tabl. powł., 400 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990001071 w ramach proponowanego programu lekowego: "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48". Jednocześnie Prezes Agencji, mając na uwadze, iż największą korzyść ze stosowania wnioskowanej terapii odnoszą chorzy o najwyższym ryzyku nawrotu choroby, uważa za zasadne finansowanie ze środków publicznych preparatu Glivec® w ramach obecnie funkcjonującego programu lekowego "Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST) ICD-10: C15, C16, C17, C18, C20, C48" poszerzonego o populację pacjentów po zabiegu radykalnego usunięcia guza GIST z wysokim ryzykiem nawrotu. |
| substancja czynna: DOTA-TATE+90Y wskazanie: ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80, C74.1, C73 | | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21.10.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 146/2013 z dnia 21.10.2013 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17, C17.8, C17.9, C18, C20, C25, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.17.8, C.17.9, C.18, C.20, C.25, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80, C.74.1, C.73. |

| Dokumenty nr i data wydania | Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| | C80, C74.1, C73. | |
| substancja czynna: DOTA-TATE+90Y/177Lu wskazanie: ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75.9 | | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 21.10.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 148/2013 z dnia 21.10.2013 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+90Y/177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C17, C20, C26, C73, C74.0, C75,9 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y/177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.17, C.20, C.26, C.73, C.74.0 i C.75.9 |
| substancja czynna: DOTA-TATE+177Lu wskazanie: ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80 | | |
| Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 21.10.2013 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 147/2013 z dnia 21.10.2013 r. | Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach chemioterapii niestandardowej, świadczenia obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach, dla których wydano zgody na finansowanie w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013; w zakresie kodów ICD-10: C17.9, C18.0, C20, C25.4, C34.9, C74.0, C75.9, C80. | Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+90Y w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów C.17.9, C.18, C.20, C.25.4, C.34.9, C.74.0, C.75.9, C.80 |
| Wskazanie ICD-10: C21.0 – nowotwór złośliwy odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu | | |
| brak | | |
| Rak jelita grubego | | |
| substancja czynna: bewacyzumab | | |
| Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 08.08.2011 r. Rekomendacja Prezesa AOTM nr 57/2011 z dnia 08.08.2011 r. | Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego. | Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej bewacyzumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowia projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania bewacyzumabu wyłącznie w leczeniu chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) w skojarzeniu z chemioterapią FOLFOX-4 w drugiej linii leczenia po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny i irynotekanu.* |
| substancja czynna: panitumumab | | |
| Stanowisko RK nr 73/2011 z dnia 08.08.2011 r. | Rada Konsultacyjna uważa za niezasadne zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej | Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej panitumumab” jako świadczenia |

| Dokumenty nr i data wydania | Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP | Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji |
|---|---|--|
| <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 58/2011 z dnia 08.08.2011 r.</p> | <p>panitumumab” jako świadczenia gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego.</p> | <p>gwarantowanego w ramach programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji.</p> <p>Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowi projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania panitumumabu w monoterapii w leczeniu paliatywnym (III linia) chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.</p> |
| substancja czynna: cetuksymab | | |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 z dnia 08.08.2011 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTM nr 59/2011 z dnia 08.08.2011 r.</p> | <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu/poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab”, poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej</p> <p>„Leczenie raka jelita grubego przy wykorzystaniu substancji czynnej cetuksymab” ze sposobu finansowania w ramach katalogu substancji czynnych w chemioterapii poprzez włączenie cetuksymabu do proponowanego programu zdrowotnego na okres trzech lat, wyłącznie po spełnieniu warunków zawartych w rekomendacji. Zgodnie z przekazanym przez Ministra Zdrowi projektem Terapeutycznego Programu Zdrowotnego „Leczenie zaawansowanego raka jelita grubego”, rekomendacja dotyczy stosowania cetuksymabu w monoterapii w leczeniu paliatywnym (III linia) chorych na zaawansowanego (obecność przerzutów) raka jelita grubego (C18-C20 według ICD-10 – rak okrężnicy, rak zagięcia esiczo-odbytniczego, rak odbytnicy) po wcześniejszej nieskutecznej chemioterapii z udziałem fluoropirymidyny, irynotekanu i oksaliplatyny.*</p> |
| substancja czynna: cetuksymab | | |
| <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/12/2010 z dnia 24.05.2010 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa ATOM nr 18/2010 z dnia 24.05.2010 r.</p> | <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę warunków realizacji świadczenia „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximab (ERBITUX®)” polegającą na usunięciu go z katalogu substancji czynnych.</p> | <p>Prezes Agencji rekomenduje usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie uogólnionego raka jelita grubego przy wykorzystaniu produktu leczniczego cetuximabum (Erbix®)” z wykazu świadczeń gwarantowanych, poprzez usunięcie rzeczzonego produktu leczniczego z Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem wg ICD-10 oraz w terapii wspomagającej, stanowiącego załącznik do zarządzenia nr 16/2010/DGL z dnia 22 marca 2010 r. Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Prezes Agencji uważa równocześnie za wskazane rozważenie zasadności finansowania ze środków publicznych programu zdrowotnego - leczenia raka jelita grubego - obejmującego substancje czynne rekomendowane w wytycznych postępowania klinicznego w tym wskazaniu (w tym cetuxymab).</p> |

Źródła: www.aotm.gov.pl (dostęp: 29.04.2014 r.), raport AOTM-DS-431-3/2014

3. Opinie ekspertów

W niniejszym opracowaniu przedstawiono opinię ekspercką [REDAKTOWANE] uzyskaną na potrzeby wcześniejszego raportu AOTM-DS-431-3/2014. Ze względu na brak danych nt. skuteczności Pan profesor negatywnie zaopiniował refundację ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach, podając argumentację, że „konceptja stosowania ewerolimusu w tych wskazaniach wynika z istnienia sporadycznie nowotworów o utkaniu raka neuroendokrynnego i wyników badań klinicznych z ewerolimusem w raku neuroendokrynnym. Jakkolwiek nie można dopuścić stosowania rozszerzającego w obrębie kategorii ICD-10 opisanych we wniosku. Powinno się wnioskować o utworzenie programu lekowego opisującego kryteria stosowania ewerolimusu w ww. wskazaniach lekowych”.

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 5 ekspertów w sprawie kodyfikacji w systemie ICD-10 nowotworów złośliwych o utkaniu neuroendokrynnym zlokalizowanych w j. cienkim, odbytnicy i odbycie (umiejscowienie nieokreślone). Żaden z nich nie przedstawił stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Jedynie [REDAKTOWANE] w rozmowie telefonicznej dnia 23.04.2014 r. potwierdził, iż **w przyjętej praktyce klinicznej nowotwory złośliwe o utkaniu neuroendokrynnym są klasyfikowane wg ICD-10 ze względu na lokalizację.**

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 30.04.2014 r. wykonano wyszukiwanie rekomendacji klinicznych celem aktualizacji odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej w przedmiotowych wskazaniach dotyczących substancji czynnej: ewerolimus – w tym celu przeprowadzono wyszukiwanie baz informacji medycznej oraz innych stron internetowych w celu odnalezienia rekomendacji postępowania klinicznego w leczeniu nowotworów jelita krętego (ICD-10: C17.2), odbytnicy (ICD-10: C20) i odbytu (ICD-10: C21). Nie odnaleziono żadnej nowej rekomendacji klinicznej oprócz dwóch rekomendacji opisanych w poprzednim raporcie.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono żadnej rekomendacji klinicznej, odnoszącej się do postępowania w umiejscowieniu nowotworu w jelicie krętym, odbytnicy i nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do postępowania w jelicie cienkim, jelicie grubym bądź w szerokiej lokalizacji określonej mianem „colorectal” bądź „gastrointestinal”.

Należy także podkreślić, że ze względu na nieodnalezienie randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ewerolimusu w tak sprecyzowanych lokalizacjach wg ICD-10 w jelicie krętym, odbytnicy oraz o nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie, dla których byłyby dostępne dane skuteczności i bezpieczeństwa - nie odnaleziono także rekomendacji klinicznych o wysokiej jakości tj. opartych na przeglądzie systematycznym randomizowanych badań klinicznych.

Odnalezione rekomendacje kliniczne są zatem niskiej jakości.

Odnalezione i opisane w poprzednim raporcie wytyczne charakteryzują się następującymi ograniczeniami:

- wytyczne PSGN 2010 dotyczące zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oparte są na konsensusie panelu ekspertów. W wytycznych tych podkreślono, że „jelito cienkie, a przede wszystkim jelito kręte jest miejscem najczęstszego występowania tych nowotworów”. Twierdzenie to poparte jest danymi statystycznymi, zgodnie z którymi „nowotwory dolnego odcinka jelita czczego i całego jelita krętego stanowią 23-38% guzów endokrynnych jelita”. Można zatem wnioskować, że wytyczne te dotyczą zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita krętego, będącego częścią jelita cienkiego.

Ponadto w przytoczonych wytycznych podkreślono, że część odnosząca się do możliwości zastosowania ewerolimusu oparta jest na danach niskiej jakości (poziom 4 dowodów wg Centre for Evidence Based Medicine)

Źródło: PSGN 2010, http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf dostęp 30.04.2014 r.

- W wytycznych NANETS 2010 dotyczących zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych podkreślono, że dotyczą one m.in. jelita czczego, krętego oraz wyrostka robaczkowego (określonym terminem ang. „midgut”). Wytyczne NANETS są oparte na konsensusie ekspertów, nie zaś na przeglądzie systematycznym, co obniża ich jakość.

Jedynym badaniem, na którym oparto tę rekomendację dla jelita cienkiego jest badanie Yao 2008⁷. Jest to badanie II fazy dotyczące podania oktreotydu i ewerolimusu u 60 pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi lokoregionalnymi nowotworami neuroendokrynnymi od niskiego do średniego stopnia zaawansowania. Umiejscowienie tych nowotworów obejmowało okolice żołądka (2 osoby), płuca (7 osób), grasicę (2 osoby), trzustkę (48 osób) – ang. „foregut”; jelito cienkie (27 osób) – ang. „midgut”, odbytnicę (5 osób) – ang. „hindgut” oraz okolice nerek (2 osoby). U 8 osób umiejscowienie określono jako „nieznane”. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang., „progresion-free survival”) i przeżycia całkowitego (OS, ang. „overall survival”) zostały podane zbiorczo, bez wyodrębnienia jakiegokolwiek subpopulacji, tym także populacji z nowotworem umiejscowionym w jelicie lub odbytnicy. **Nie jest zatem możliwe wnioskowanie na temat skuteczności ewerolimusu w grupie pacjentów z przedmiotowym wskazaniem.**

⁷ Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2008;26:4311Y4318.

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta [REDAKTOWANE] (rozmowa telefoniczna dnia 23.04.2014 r.) nowotwory złośliwe o utkaniu neuroendokrynnym w przyjętej praktyce klinicznej są klasyfikowane wg ICD-10 tylko ze względu na lokalizację. Oznacza to, że nie ma osobnych kodów ICD-10 dla nowotworów neuroendokrynnych w tym samym umiejscowieniu.

Źródło: NANETS 2010, Yao 2008

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Rekomendacje kliniczne odnoszące się do stosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach

| Region | Organizacja, rok | Opis |
|--------|------------------|--|
| Polska | PSGN 2013 | <p>Leczeniem z wyboru u chorych na nowotwory neuroendokrynnie jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego jest postępowanie chirurgiczne, radykalne lub paliatywne.</p> <p>W leczeniu farmakologicznym czynnych i nieczynnych hormonalnie NEN jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego podstawowe znaczenie mają analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd).</p> <p>Terapia radioizotopowa u chorych z dobrą ekspresją receptorów somatostatynowych stanowi kolejną opcję terapeutyczną. Chemioterapia jest na ogół nieskuteczna.</p> <p>U pacjentów z rozsiałym NEN jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii można zastosować ewerolimus.</p> |
| USA | NANETS 2010 | <p>Choroba lokoregionalna:</p> <p>Obecnie dostępne dowody naukowe są niewystarczające do zalecenia terapii adjuwantowej po całkowitej resekcji choroby lokoregionalnej.</p> <p>Choroba zaawansowana:</p> <p>W wysoko zróżnicowanych NETs rekomendowane jest leczenie chirurgiczne, jeżeli zmiany mogą być usunięte z odpowiednim marginesem.</p> <p>Choć ewerolimus nie może być jeszcze uznany za standard terapii, można go rozważyć u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii.</p> |

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W ramach niniejszej analizy, w dniu 05.05.2014 r. przeprowadzono przeszukiwanie stron internetowych Agencji HTA tj. CADTH (Kanada), HAS (Francja), NICE (Wielka Brytania), PBAC (Australia), SMC (Szkocja) oraz innych w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dla ewerolimusu w leczeniu nowotworów jelita krętego (C17.2), odbytnicy (C20), odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu (C21).

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji finansowych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Łącznie odnaleziono 2 rekomendacje kliniczne, oparte na konsensusie ekspertów, wskazujące możliwość zastosowania ewerolimusu – jedna z nich (PSGN 2013) wskazuje na możliwość zastosowania ewerolimusu w guzach neuroendokrynych jelita cienkiego z podkreśleniem, że na podstawie danych statystycznych guzy neuroendokryne jelita cienkiego dotyczą w przeważającej części jelita krętego, zaś drugie wytyczne wskazują, że istnieje możliwość zastosowania ewerolimusu w guzach neuroendokrynych m.in. w jelicie krętym (NANETS 2010), gdy inne opcje terapeutyczne okazały się nieskuteczne.

Nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych, które opowiadałyby się za refundacją ewerolimusu we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego, nowotwór złośliwy odbytnicy, nowotwór złośliwy odbytu umiejscowienie nieokreślone.

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji

| | Kraj / region | Organizacja (skrót), rok | Rekomendacja | | | Uwagi |
|------------------------|---------------|--------------------------|--------------|----------------------------|-----------|---|
| | | | Pozytywna | Lek wymieniany w badaniach | Negatywna | |
| Rekomendacje kliniczne | Polska | PSGN 2013 | + | | | u pacjentów z rozsiałym NEN jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii |
| | USA | NANETS 2010 | + | | | u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii. |

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 roku dotyczącym wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., ewerolimus jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach:

- listy A1 – „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...)”,
- listy A1a – „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych”.
Zakres wskazań objętych refundacją to „stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”, zaś zakres wskazań pozarejestacyjnych to: „stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”,
- listy B - leki dostępne w ramach programu lekowego.

Aktualnie obowiązują dwa programy lekowe z ewerolimusem:

- „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”;
- „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (ICD-10 C25.4)”.

Źródło: Obwieszczenie MZ

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

Tabela 9. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną ewerolimus wg Obwieszczenia MZ

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN | Grupa limitowa | UCZ | CHB | WLF | PO | WDŚ |
|---|----------------------------|----------------------|----------------|--|----------|----------|----------|-----------|-----|
| „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę (...)” | Certican, tabl., 0,5 mg | 60 tabl. | 5909990 211357 | 135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus | 853,16 | 895,82 | 930,72 | ryczałt | 3,2 |
| | Certican, tabl., 0,25 mg | 60 tabl. | 5909990 211654 | | 409,51 | 429,99 | 453,69 | | |
| | Certican, tabl., 0,75 mg | 60 tabl. | 5909990 211845 | | 1280,02 | 1344,02 | 1389,32 | | |
| A 1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych | Certican, tabl., 0,5 mg | 60 tabl. | 5909990 211357 | 1086.0, Ewerolimus | 853,16 | 895,82 | 930,72 | ryczałt | 3,2 |
| | Certican, tabl., 0,25 mg | 60 tabl. | 5909990 211654 | | 409,51 | 429,99 | 453,69 | | |
| | Certican, tabl., 0,75 mg | 60 tabl. | 5909990 211845 | | 1280,02 | 1344,02 | 1389,32 | | |
| B. Leki dostępne w ramach programu lekowego | Afinitor, tabl., 5 mg | 30 tabl. | 5909990 711567 | 1086.0, Ewerolimus | 12088,44 | 12692,86 | 12692,86 | bezpłatne | 0 |
| | Afinitor, tabl., 10 mg | 30 tabl. | 5909990 711598 | | 16159,18 | 16967,14 | 16967,14 | | |

Źródło: Obwieszczenie MZ

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

Zgodnie z informacją przekazaną w korespondencji Prezesa NFZ uzyskana na potrzebę wcześniejszego raportu AOTM-DS-431-3/2014 ewerolimus w rozpoznaniach ICD-10: C17.2, C20, C21.0 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 6 zgód na leczenie ewerolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach.

Tabela 10. Liczba wniosków i zgód na terapię ewerolimusu u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C17.2, C20, C21.0 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

| Rok | Rozpoznanie | Nazwa substancji czynnej / dawka / droga podania | Liczba zgód | Liczba PESELi | Wartość leku dla cyklu - zgoda |
|------|---|--|-------------|---------------|--------------------------------|
| 2013 | nowotwór złośliwy jelita krętego | ewerolimus - mg - doustnie | 4 | 2 | 154 158,51 |
| | nowotwór złośliwy odbytnicy | | 1 | 2 | 51 386,19 |
| | nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone | | 1 | 2 | 51 386,19 |

Źródło: raport AOTM-DS-431-3/2014

Komentarz analityków AOTM:

Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość leku dla cyklu - zgoda” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Ponadto nie jest jasne ilu faktycznie pacjentów było poddanych terapii, ponieważ brak jest informacji czy dane dotyczą różnych pacjentów czy tego samego pacjenta (określanego jako niepowtarzalny numer PESEL) na którego leczenie wydawano kolejne zgody. Dane w powyższym zestawieniu zostały przedstawione jako wartości liczby wniosków oraz liczby zgód, z czego nie wynika wprost czy dotyczą one jednego pacjenta czy kilku hipotetycznych pacjentów.

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

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

Na podstawie aktualnego Obwieszczenia MZ stwierdza się, że technologie alternatywne dla ewerolimusu są aktualnie finansowane ze środków publicznych w przedmiotowych wskazaniach w ramach listy C - Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym i dostępne dla pacjenta bezpłatnie, w ramach listy B oraz w ramach listy A 1 - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (folinian wapnia). Leki te są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

W załączniku 9.1. przedstawiono szczegółowy stan finansowania technologii alternatywnych dla ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

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

W dniu 06.05.2014 r. znak pisma AOTM-OT-431-11(10)/[REDAKTED]/2014 wystąpiono do Podmiotu Odpowiedzialnego produktu leczniczego Afinitor z prośbą o informacje dotyczące aktualnego stanu finansowania ze środków publicznych ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2 (nowotwór złośliwy jelita krętego), C20 (nowotwór złośliwy odbytnicy) i C21.0 (nowotwór złośliwy odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu) w innych krajach (kraj, wysokość refundacji (%), typ finansowania). Pismem z dnia 22.05.2014 r. otrzymano odpowiedź, że firma Novartis nie dysponuje danymi na temat refundacji ewerolimusu w ww. wskazaniach w innych krajach.

Analitykom AOTM nie udało dotrzeć się do wiarygodnych informacji związanych z finansowaniem w innych krajach w danych wskazaniach.

Źródło: Korespondencja

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia badań klinicznych oraz opracowań wtórnych oceniających zastosowanie ewerolimusu we wskazaniu: nowotwory złośliwe jelita krętego, odbytnicy oraz odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu dokonano aktualizacji wyszukiwania i przeszukano następujące bazy danych: MEDLINE (via PubMed), EMBASE oraz The Cochrane Library. Wyszukiwanie zaktualizowano w dniu 14.04.2014 r. Strategie wyszukiwania zamieszczono w Załączniku 9.2., natomiast przebieg przeprowadzonej selekcji badań przedstawiono na diagramie PRISMA (Załącznik 9.3.).

Tabela 11. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji do analizy

| PICOS | Kryteria włączenia | Kryteria wyłączenia |
|-----------------------|---|---|
| Populacja | Chorzy z nowotworem złośliwym jelita krętego, odbytnicy, odbytu – przynajmniej jako subpopulacja w badaniu (pod warunkiem, że możliwe jest wyodrębnienie wyników dla tej populacji) | Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla ocenianej populacji |
| Interwencja | Ewerolimus – monoterapia lub terapia skojarzona | Brak możliwości wyodrębnienia wyników dla ocenianej interwencji (GEM) |
| Komparator | Nie ograniczono | Nie ograniczono |
| Punkty końcowe | Nie ograniczono | Nie ograniczono |
| Typ badania | <ul style="list-style-type: none"> • badania pierwotne, metaanalizy, przeglądy systematyczne, | <ul style="list-style-type: none"> • artykuły pogładowe, opinie, doniesienia konferencyjne; • badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii; • badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej |
| Inne | <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w językach: angielskim, polskim, • badania na ludziach | <ul style="list-style-type: none"> • publikacje w innych językach niż te podane w kryteriach włączenia; • badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, in vitro, bądź liniach komórkowych |

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznego dla przedmiotowych wskazań.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Nie zidentyfikowano badań pierwotnych dla przedmiotowych wskazań.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

W poniższej tabeli przedstawiono zdarzenia niepożądane, które mogą wystąpić w trakcie stosowania ewerolimusu zapisane w Charakterystyce Produktu Leczniczego Afinitor. Profil bezpieczeństwa jest oparty o dane zgromadzone od 2 406 pacjentów biorących udział w ośmiu badaniach klinicznych.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($\geq 1/10$) 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 ($\geq 1/100$ 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.

Częstość występowania działań niepożądanych wymienionych w Tabeli 12 jest zdefiniowana jako:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$)
- Rzadko ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10.000$ lub nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych))

Źródło: ChPL Afinitor dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf (data ostatniego dostępu: 05.05.2014 r.)

Tabela 12. Działania niepożądane występujące podczas badań klinicznych

| Układ, narząd | Częstość |
|-------------------------------------|--|
| Zakażenia i zarażenia pasożytnicze | <u>Bardzo często:</u> Zakażenia |
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | <u>Bardzo często:</u> Niedokrwistość <u>Często:</u> Małopłytkowość, neutropenia, leukopenia, limfopenia <u>Niezbyt często:</u> Pancytopenia <u>Rzadko:</u> Wybiórcza aplazja czerwonych krwinek |
| Zaburzenia układu immunologicznego | <u>Niezbyt często:</u> Nadwrażliwość |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania | <u>Bardzo często:</u> Zmniejszenie apetytu, hiperglikemia, hipercholesterolemia <u>Często:</u> Hipertriglicerydemia, hipofosfatemia, cukrzyca, hiperlipidemia, hipokaliemia, odwodnienie, hipokalcemia |
| Zaburzenia psychiczne | <u>Często:</u> Bezsenna |
| Zaburzenia układu nerwowego | <u>Bardzo często:</u> Zaburzenia smaku, ból głowy <u>Niezbyt często:</u> Brak smaku |
| Zaburzenia oka | <u>Często:</u> Obrzęk powiek <u>Niezbyt często:</u> Zapalenie spojówek |
| Zaburzenia serca | <u>Niezbyt często:</u> Zastoinowa niewydolność serca |
| Zaburzenia naczyniowe | <u>Często:</u> Nadciśnienie, krwotok <u>Niezbyt często:</u> Uderzenia gorąca, zakrzepica żył głębokich |

| Układ, narząd | Częstość |
|---|--|
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | <u>Bardzo często:</u> Zapalenie płuc, krwawienie z nosa <u>Często:</u> Kaszel, duszność <u>Niezbyt często:</u> Krwioplucie, zatorowość płucna <u>Rzadko:</u> Zespół ostrej niewydolności oddechowej |
| Zaburzenia żołądka i jelit | <u>Bardzo często:</u> Zapalenie jamy ustnej, biegunka, mdłości, wymioty <u>Często:</u> Suchość jamy ustnej, ból brzucha, zapalenie błon śluzowych, ból jamy ustnej, niestrawność, utrudnienia połykania |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych | <u>Często:</u> zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (AspAT i AlAT) |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej | <u>Bardzo często:</u> wysypka, świąd <u>Często:</u> Suchość skóry, zmiany w obrębie paznokci, łysienie o łagodnym nasileniu, trądzik, rumień, łamliwość paznokci, zespół ręka-stopa, złuszczenie skóry, zmiany skórne <u>Rzadko:</u> Obrzęk naczynioruchowy |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <u>Często:</u> ból stawów |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | <u>Często:</u> Białkomocz, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, niewydolność nerek <u>Niezbyt często:</u> Zwiększona częstość oddawania moczu w ciągu dnia, ostra niewydolność nerek |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | <u>Bardzo często:</u> Zmęczenie, obrzęk obwodowy, osłabienie <u>Często:</u> Gorączka <u>Niezbyt często:</u> Ból w klatce piersiowej nie pochodzenia sercowego <u>Rzadko:</u> Utrudnione gojenie się ran |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi | <u>Niezbyt często:</u> Nieregularne miesiączkowanie <u>Rzadko:</u> Brak miesiączki |
| Badania diagnostyczne | <u>Bardzo często:</u> Zmniejszenie masy ciała |

Źródło: ChPL Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.)

Częstość występowania została opisana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($< 1/1000$).

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach internetowych EMA i URPL nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania ewerolimusu (Afinitor). Na stronie FDA znaleziono informacje nt. bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych Zortress (ewerolimus) i Afinitor (ewerolimus) dotyczące:

Zortress (ewerolimus):

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

Afinitor (ewerolimus):

- przypadków niewydolności nerek, w tym ostrej niewydolności (zgłaszano przypadki zgonów).

Źródło:

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258494.htm> (dostęp 05.05.2014 r.)

<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm> (dostęp 05.05.2014 r.)

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Analizę ekonomiczną wykonuje się zgodnie z Wytycznymi AOTM⁸ zgodnymi z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 22 grudnia 2009 r.⁹ w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego, które do 2013 r. określało sposób przygotowania analizy ekonomicznej danego świadczenia opieki zdrowotnej porównywanego z odpowiednim alternatywnym świadczeniem opieki zdrowotnej oraz zgodnie z art. 5 przedmiotowego Rozporządzenia, w którym określono, że:

1. „Analizę ekonomiczną przeprowadza się na podstawie wyników analizy klinicznej.
2. Analiza ekonomiczna składa się z:
 - a. zestawienia kosztów i uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej;
 - b. analizy stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych porównywanych świadczeń opieki zdrowotnej.
3. W przypadku braku różnicy skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa między porównywanymi świadczeniami opieki zdrowotnej, analizę stosunku kosztów do uzyskanych efektów zdrowotnych zastępuje się analizą minimalizacji kosztów.
4. Dokonując analizy ekonomicznej przeprowadza się dodatkowo analizę obejmującą:
 - a. Zidentyfikowanie parametrów obciążonych błędem oszacowania, zwanych dalej „niepewnymi parametrami”, które mają największy wpływ na wynik analizy;
 - b. Określenie zakresu zmienności niepewnych parametrów;
 - c. Obliczenie wyników analizy, przy założeniu określonej zmienności niepewnych parametrów”.

Analizę ekonomiczną technologii medycznej można, zgodnie z Wytycznymi AOTM, przeprowadzić na drodze 3 strategii:

1. Uwzględnić polskie dane kosztowe w dostępnej wiarygodnej analizie ekonomicznej oraz wykorzystać model (np. wykonany w innym kraju), na którym opierała się analiza oraz dane kliniczne;
2. Wykonać analizę ekonomiczną w oparciu o aktualną i wiarygodną analizę efektywności klinicznej (przeгляд systematyczny), wykonaną za granicą lub w Polsce. Wtedy analizę

⁸ Wytyczne oceny technologii medycznych AOTM v. 2.1 2009 r.

⁹ Rozporządzenie Ministra Zdrowia w sprawie przygotowania raportu w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej i oceny raportu w sprawie oceny leku lub wyrobu medycznego Dz.U.09.222.1773 z dnia 28 grudnia 2009 r.)

ekonomiczną można oprzeć na danych pochodzących z analizy efektywności klinicznej lub na modelowaniu danych z analizy efektywności klinicznej;

3. Wykonać analizę efektywności klinicznej i analizę ekonomiczną. Po określeniu efektywności klinicznej w drodze przeglądu systematycznego uzyskane dane dotyczące wyników wykorzystuje się w analizie ekonomicznej.

Ze względu na brak wiarygodnej analizy ekonomicznej i modelu, a także ze względu na brak aktualnej i wiarygodnej analizy efektywności klinicznej badającej przedmiotowy problem, wykonanie analizy ekonomicznej przedmiotowego zlecenia wiązałoby się z koniecznością wykonania analizy ekonomicznej *de novo* opartej na danych dotyczących wyników pochodzących z wykonanej analizy efektywności klinicznej.

Stosowane techniki analityczne w analizie ekonomicznej to:

- Analiza kosztów-konsekwencji (ang. *cost-consequence analysis*);
- Analiza kosztów-efektywności (ang. *cost-effectiveness analysis*);
- Analiza kosztów-użyteczności (ang. *cost-utility analysis*);
- Analiza minimalizacji kosztów (ang. *cost minimisation analysis*);
- Analiza kosztów-korzyści (ang. *cost-benefit analysis*).

Wybór metody analitycznej zależy od zidentyfikowanych i mierzonych wyników zdrowotnych. Nie rekomenduje się wykorzystywania analizy kosztów-korzyści.

Analiza powinna składać się z analizy kosztów-konsekwencji i analizy kosztów efektywności lub kosztów-użyteczności. Przy braku różnicy w efektywności klinicznej między porównywalnymi technologiami medycznymi analizę kosztów efektywności można uprościć do analizy minimalizacji kosztów.

Szczegółowe przyczyny uniemożliwiające przeprowadzenie analizy ekonomicznej

1. Konieczności ścisłego sprecyzowania populacji, interwencji i komparatora:

- Populacja: całkowitego czasu stosowania takiej terapii, zróżnicowania schematu podania i dawkowania ewerolimusu w zależności od indywidualnego stanu pacjenta i decyzji lekarza;
- Interwencję stanowi ewerolimus podawany w programie chemioterapii niestandardowej wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych metod postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danych wskazaniach. Nieznany jest sposób dawkowania ewerolimusu w poszczególnych przypadkach, ilość przyjmowanych dawek, długość i liczba cykli terapii;
- Komparator: brak możliwości porównania ewerolimusu z jakąkolwiek interwencją alternatywną w takiej samej populacji. Należy zauważyć, że nie ma możliwości porównania podawania ewerolimusu (który stanowi kolejną opcję terapeutyczną) z obecnie refundowanymi i zalecanymi komparatorami, ponieważ stanowią one pierwszą linię leczenia, nie zaś kolejną – po niepowodzeniu wcześniejszych terapii.

2. Kalkulacja kosztów, w tym kosztów inkrementalnych:

- nie odnaleziono żadnych publikacji, na podstawie których możliwe byłoby oszacowanie kosztów stosowania ewerolimusu w ramach programu chemioterapii niestandardowej (różne schematy dawkowania i związana z tym różna cena za DDD);
- nie odnaleziono żadnych badań dwuramiennych, w ramach których możliwe byłoby określenie komparatora dla ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach oraz oszacowanie kosztów stosowania tego komparatora w tej samej linii co ewerolimus i w tej samej populacji;
- nie jest możliwe porównanie chemioterapii z udziałem ewerolimusu z naturalnym przebiegiem choroby z powodu braku badań, które porównywałyby przebieg leczenia kolejną opcją terapeutyczną jaką jest ewerolimus zazwyczaj u pacjentów *heavily-pretreated* i źle rokujących z osobami niepoddanymi żadnej terapii. Badania takie m.in. ze względów etycznych nie są prowadzone.
W związku z czym niemożliwe jest wyznaczenie kosztów inkrementalnych.

3. Kalkulacja efektów zdrowotnych

- Wyniki zdrowotne: dla większości przypadku stosowania chemioterapii niestandardowej, w tym ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach, dostępne są jedynie badania jednoramienne, nieporównawcze lub serie przypadków, które nie pozwalają na pozyskanie danych dotyczących wskaźnika efektywności wyrażonego w jednostkach naturalnych a także na przeprowadzenie obliczeń wskaźnika zyskanych lat życia LYG (ang. *life years gained*) lub QALY (ang. *quality adjusted life years*).

Dla kalkulacji uzyskanych korzyści zdrowotnych i maksymalnej wartości *willingness to pay* należy odnaleźć badania z podanymi jednostkami umożliwiającymi określenie zyskanych korzyści zdrowotnych, w tym¹⁰:

- o liczbę leczonych osób,
- o liczbę unikniętych powikłań/komplikacji;
- o liczbę dni wolnych od objawów choroby;
- o liczbę dni wolnych od objawów toksyczności;
- o liczbę dni w dobrym stanie zdrowia;
- o liczbę lat bez powikłań/komplikacji;
- o liczbę lat w stanie odpowiedzi na leczenie;
- o liczbę lat życia.

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy ewerolimusem i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0. Z uwagi na niemożność określenia komparatora wykonanie analizy minimalizacji kosztów również jest niemożliwe. Natomiast przyjęcie *a priori* dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe.

Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ), zdecydowano o przedstawieniu wyłącznie kosztów jakie ponosi płatnik publiczny na finansowanie ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach (patrz podrozdz.: 5.1. *Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce*).

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Afinitor) stosowaną w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

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

Aktualny stan finansowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach przedstawiono w rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce*.

6.4. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Do dnia przekazania niniejszego raportu nie otrzymano żadnej odpowiedzi od ekspertów wskazanych przez AOTM.

Jedyna otrzymana na potrzeby poprzedniego raportu opinia ekspercka – ██████████ – odnosi się do braku danych nt. skuteczności ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach, w związku z czym Pan profesor negatywnie zaopiniował refundację ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach, podając argumentację, że „konceptja stosowania ewerolimusu w tych wskazaniach wynika z istnienia sporadycznie nowotworów o utkaniu raka neuroendokrynnego i wyników badań klinicznych z ewerolimusem w raku neuroendokrynnym. **Jakkolwiek nie można dopuścić stosowania rozszerzającego w obrębie kategorii ICD-10 opisanych we wniosku.** Powinno się wnioskować o utworzenie programu lekowego opisującego kryteria stosowania ewerolimusu w w.w. wskazaniach lekowych”.

¹⁰ Annemans L.: Cost-effectiveness [W:] Health economics for non-economists, Academia Press 2008

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie MZ dotyczy uzasadnienia rekomendacji nr 89/2014 z dnia 24.03.2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: ewerolimus we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu (C21.0) wraz z podaniem uzasadnienia zawierającego wskazanie dowodów naukowych, na podstawie których została ona wydana, w tym dotyczących skuteczności leku w ocenianych wskazaniach (kodach ICD-10).

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

Problem zdrowotny

Nowotwory złośliwe jelita krętego (ICD-10: C17.2)

Epidemiologia: w 2011 roku wg KRN w Polsce to rozpoznanie dotyczyło 128 mężczyzn i 124 kobiet (standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi, odpowiednio, 0,5 i 0,3/100 tys./rok).

Etiologia i czynniki ryzyka: kilkukrotnie wyższe ryzyko wystąpienia raka jelita cienkiego towarzyszy chorobie Leśniowskiego-Crohna, u chorych z polipami sporadycznymi, zespołem polipowatości rodzinnej, zespołem Lyncha, zespołem Peutz-Jeghersa oraz chorobą trzewną i AIDS. Do czynników zwiększających prawdopodobieństwo zachorowania należą przebyta cholecystektomia, palenie tytoniu i spożywanie alkoholu.

Obraz kliniczny: raki jelita cienkiego długo przebiegają bezobjawowo, dlatego we wczesnych stadiach rozpoznaje się je przypadkowo. Objawy przez długi czas są niespecyficzne, co powoduje opóźnienie postawienia prawidłowej diagnozy o 6–8 miesięcy. Nowotwory jelita cienkiego często powodują zwężenie światła jelita, a także wgłobienie i niedrożność, rzadziej — napadowe (popoślukowe) bóle brzucha oraz jawne lub utajone krwawienia do przewodu pokarmowego. U części chorych występuje utrata masy ciała, a w badaniu przedmiotowym wyczuwa się ruchomy guz w jamie brzusznej.

Leczenie przerzutowego raka jelita cienkiego: zastosowanie skojarzenia FU, mitomycyny C i doksorubicyny (schemat FAM) umożliwia uzyskanie około 20% odpowiedzi objektywnych i mediany czasu przeżycia wynoszącej 8 miesięcy. Pewną korzyść, zwłaszcza w odniesieniu do czasu wolnego od progresji oraz odsetka odpowiedzi bezpośrednich, może przynieść dołączenie do FU analogu platyny, przede wszystkim cisplatyny.

W jednym z badań zastosowano skojarzenie kapecytabiny z oksaliplatyną i u połowy pacjentów uzyskano odpowiedź objektywną, mediana czasu przeżycia wolnego od progresji wyniosła 13 miesięcy, a mediana czasu przeżycia całkowitego — 20 miesięcy. Wyniki te są jednymi z najlepszych opisanych w piśmiennictwie.

Leczenie uzupełniające raka jelita cienkiego: u chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, będących w dobrym stanie sprawności ogólnej i niemających przeciwwskazań do CTH, można rozważyć zastosowanie leczenia uzupełniającego zawierającego fluoropirymidynę.

Rokowanie: zależy głównie od zaawansowania oraz resekcyjności guza. Odsetek 5-letnich przeżyć po resekcji wynosi 10–30%.

Nowotwory złośliwe odbytnicy (ICD-10: C20)

to raki jelita grubego będący w większości przypadków gruczolakorakiem zbudowanym ze struktur cewkowych. Nowotwory odbytnicy stanowią 30-50% raków jelita grubego.

Epidemiologia: raka odbytnicy rozpoznano w 2011 roku wg KRN w Polsce u 5708 osób (3461 mężczyzn i 2247 kobiet), odnotowując z tego powodu 3117 zgonów (1842 mężczyzn i 1275 kobiet). Standaryzowany współczynnik zachorowalności wyniósł 11,8/100 tys./rok u mężczyzn i 5,6/100 tys./rok u kobiet, a umieralności, odpowiednio, 6,1 i 2,7.

Etiologia i czynniki ryzyka: wyróżnia się 4 kategorie czynników ryzyka zachorowania: epidemiologiczne, tzw. jelitowe, dietetyczne i mieszane.

Obraz kliniczny: do nieprawidłowości stwierdzanych w badaniach laboratoryjnych należą: niedokrwistość mikrocytarna, podwyższone stężenie CEA (u 10–15% chorych wynik jest prawidłowy) oraz pozytywny wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Ponadto w zależności od umiejscowienia nowotworu w obrazie klinicznym dominują: krwawienia (utajone i jawne), bóle brzucha, zmiana rytmu wypróżnień, chudnięcie, niedokrwistość, wzdęcia brzucha, gorączka, niedrożność.

Leczenie jest zależne od etapów zaawansowania nowotworu - leczenie chirurgiczne lub chemioradioterapia i radioterapia (stosuje się napromienianie dawką 50,0–50,4 Gy podawaną we frakcjach po 1,8 Gy lub 2,0 Gy jednocześnie z fluorouracylem i folinianem wapniowym (np. według schematu stosowanego w krajach nordyckich) lub samą kapecytabiną. Napromienianie pooperacyjne powinno się zastosować po okresie rekonwalescencji, zazwyczaj po 4–6 tygodniach od operacji).

Rokowanie: w Polsce odsetek 5-letnich przeżyć wynosi w całej grupie chorych 39% — średnia w krajach europejskich to 53%.

Nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (nie obejmuje: brzegu odbytu, skóry odbytu oraz skóry okolicy odbytu).

Epidemiologia: rak kanału odbytu występuje rzadko. W 2011 roku w Polsce wg KRN odnotowano 200 zachorowań, odnotowując z tego powodu 269 zgonów (143 mężczyzn i 126 kobiet).

Etiopatogeneza: Czynnikiem ryzyka raka kanału odbytu jest infekcja wirusem HPV, wirusem HIV, nawyki seksualne (bierne stosunki analne), przebyty rak szyjki macicy i leczenie immunosupresyjne po przeszczepieniu organów. Uważa się, że największe znaczenie ma infekcja HPV, którą wykrywa się w 84% przypadków.

Obraz kliniczny: najczęściej występującym objawem są krwawienia z odbytu. W dalszej kolejności występują bóle i widoczny lub wyczuwalny guz w okolicy odbytu bądź pachwiny, a o dużym zaawansowaniu świadczą: ból w okolicy miednicy, objawy częściowej niedrożności, przetoka odbytniczo-pochwowa, zajęcie dołu kulszowo-odbytniczego i przetoki do skóry pośladka.

Leczeniem z wyboru raka płaskonabłonkowego kanału odbytu jest jednoczasowa CRTH, nawet w zaawansowanych przypadkach (podawanie dwóch kursów fluorouracylu we wlewie ciągłym i mitomycyny). Wykazano przewagę CRTH nad samą RTH jako leczenia o lepszej skuteczności miejscowej wydłużającego czas przeżycia wolnego od stomii, ale niecharakteryzującego się poprawą w zakresie przeżycia całkowitego. Potwierdzono też wartość mitomycyny jako składnika CTH.

Chemioterapia składa się z fluorouracylu podawanego w 96-godzinnym dożylnym wlewie ciągłym w dawce 1000 mg/m²/24 h od 1. do 4. dnia kursu. Mitomycynę w dawce 10 mg/m² podaje się w 1. lub 2. dniu kursu. Kurs jest powtarzany po 28 dniach. U chorych, u których towarzyszące schorzenia wykluczają podawanie CTH, stosuje się wyłącznie RTH. Dawki napromieniania muszą być wówczas wyższe.

W leczeniu raka gruczołowego kanału odbytu standardem jest wykonanie amputacji sposobem brzuszno-kroczywym. Radioterapię kojarzy się z chirurgią według tych samych zasad jak u chorych na raka odbytnicy.

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie zaleceń postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych PUO na rok 2013 r. można stwierdzić, iż opcjami alternatywnymi najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianych wskazaniach są:

- w nowotworach złośliwych jelita krętego: doksorubicyna, mitomycyna, fluorouracyl + cisplatyna ,
- w nowotworach złośliwych odbytnicy: fluorouracyl + folinian wapnia lub kapecytabina;
- w nowotworach złośliwych odbytu: mitomycyna i fluorouracyl.

Skuteczność kliniczna

Nie zidentyfikowano przeglądów systematycznego ani badań pierwotnych dla przedmiotowych wskazań.

Bezpieczeństwo stosowania

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi (≥1/10) 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 (≥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.

Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych dot. wielkości inkrementalnych kosztów i inkrementalnych efektów zdrowotnych pomiędzy ewerolimusem i potencjalnym komparatorem niemożliwe jest obliczenie wskaźnika ICER/ICUR dla programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej - ewerolimus w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C17.2, C20, C21.0.

Przyjęcie *a priori* dowolnego komparatora stanowi na tyle poważne ograniczenie, iż wykonywanie analizy w oparciu o takie założenie wydaje się bezcelowe. Na podstawie wyników AKL oraz zgodnie z wytycznymi Prezesa AOTM (pismo znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014 z dnia 07-03-2014 r.), a także ze względu na fakt, iż ostatecznie nie włączono żadnego badania RCT (brak wyodrębnienia populacji z umiejscowieniem nowotworu zgodnie z przedmiotowym zleceniem MZ), odstąpiono od wykonania analizy ekonomicznej.

W związku z tym, że ewerolimus jest już dostępny na wykazach refundacyjnych, wydaje się, że jego cena w chemioterapii niestandardowej nie powinna być wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym obwieszczeniu Ministra Zdrowia (zgodnie z pismem z dnia 07.03.2014 r. znak: AOTM-P-079-1(1)/WM/2014).

Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla ewerolimusu w ocenianych wskazaniach.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania celem odnalezienia nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do zastosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach, nie odnaleziono żadnych nowych doniesień naukowych na ten temat.

Należy podkreślić, że nie odnaleziono żadnej rekomendacji klinicznej dla ewerolimusu, odnoszącej się do postępowania w umiejscowieniu nowotworu w jelicie krętym, odbytnicy i nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie. Wszystkie odnalezione rekomendacje odnosiły się do postępowania w jelicie cienkim, jelicie grubym bądź w szerokiej lokalizacji określonej mianem „*colorectal*” bądź „*gastrointestinal*”. Należy także podkreślić, że ze względu na nieodnalezienie randomizowanych badań klinicznych, dotyczących zastosowania ewerolimusu w tak sprecyzowanych lokalizacjach wg ICD-10 w jelicie krętym, odbytnicy oraz o nieokreślonym umiejscowieniu w odbycie, dla których byłyby dostępne dane skuteczności i bezpieczeństwa - nie odnaleziono także rekomendacji klinicznych o wysokiej jakości tj. opartych na przeglądzie systematycznym randomizowanych badań klinicznych.

Odnalezione na potrzeby poprzedniego raportu 2 rekomendacje kliniczne dopuszczają możliwość zastosowania ewerolimusu – są to wytyczne Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynnych 2013 i wytyczne North America Neuroendocrine Tumor Society 2010.

Wytyczne PSGN 2013 dopuszczają możliwość zastosowania ewerolimusu u pacjentów z rozszanym NEN jelita cienkiego i progresją choroby oraz nieskutecznością innych metod terapii, zaś wg wytycznych NANETS 2013 ewerolimus nie może być jeszcze uznany za standard terapii, natomiast można go rozważyć u pacjentów, u których wykorzystano już inne opcje terapii w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego.

Odnalezione rekomendacje kliniczne są niskiej jakości i charakteryzują się następującymi ograniczeniami:

- wytyczne PSGN 2010 dotyczące zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego oparte są na konsensusie panelu ekspertów. W wytycznych tych podkreślono, że „jelito cienkie, a przede wszystkim jelito kręte jest miejscem najczęstszego występowania tych nowotworów”. Twierdzenie to poparte jest danymi statystycznymi, zgodnie z którymi „nowotwory dolnego odcinka jelita czczego i całego jelita krętego stanowią 23-38% guzów endokrynnych jelita”. Można zatem wnioskować, że wytyczne te dotyczą zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych jelita krętego, będącego częścią jelita cienkiego.

Ponadto w przytoczonych wytycznych podkreślono, że część odnosząca się do możliwości zastosowania ewerolimusu oparta jest na danych niskiej jakości (poziom 4 dowodów wg Centre for Evidence Based Medicine)

- W wytycznych NANETS 2010 dotyczących zasad postępowania w nowotworach neuroendokrynnych podkreślono, że dotyczą one m.in. jelita czczego, krętego oraz wyrostka robaczkowego (określonym terminem ang. „midgut”). Wytyczne NANETS są oparte na konsensusie ekspertów, nie zaś na przeglądzie systematycznym, co obniża ich jakość.

Jedynym badaniem, na którym oparto tę rekomendację dla jelita cienkiego jest badanie Yao 2008. Jest to badanie II fazy dotyczące podania oktreotydu i ewerolimusu u 60 pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi lokoregionalnymi nowotworami neuroendokrynnymi od niskiego do średniego stopnia zaawansowania. Umiejscowienie tych nowotworów obejmowało okolice żołądka (2 osoby), płuca (7 osób), grasicę (2 osoby), trzustkę (48 osób) – ang. „foregut”; jelito cienkie (27 osób) – ang. „midgut”, odbytnicę (5 osób) – ang. „hindgut” oraz okolice nerek (2 osoby). U 8 osób umiejscowienie określono jako „nieznane”. Wyniki dotyczące przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS, ang., *progresion-free survival*) i przeżycia całkowitego (OS, ang. *overall survival*) zostały podane zbiorczo, bez wyodrębnienia jakiegokolwiek subpopulacji, tym także populacji z nowotworem umiejscowionym w jelicie lub odbytnicy. **Nie jest zatem możliwe wnioskowanie na temat skuteczności ewerolimusu w grupie pacjentów z przedmiotowym wskazaniem.**

Ponadto, zgodnie z opinią eksperta [REDAKTOWANE] (rozmowa telefoniczna dnia 23.04.2014 r.) nowotwory złośliwe o utkaniu neuroendokrynnym w przyjętej praktyce klinicznej są klasyfikowane wg ICD-10 tylko ze względu na lokalizację. Oznacza to, że nie ma osobnych kodów ICD-10 dla nowotworów neuroendokrynnych w tym samym umiejscowieniu.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r., ewerolimus jest finansowany w ramach środków publicznych jednak refundacja dotyczy innych wskazań niż nowotwory złośliwe jelita krętego, odbytnicy i odbytu o nieokreślonym umiejscowieniu. Zgodnie z informacją przekazaną w korespondencji Prezesa NFZ uzyskaną na potrzebę wcześniejszego raportu AOTM-DS-431-3/2014 ewerolimus w rozpoznaniach ICD-10: C17.2, C20, C21.0 jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Pismem z dnia 22.05.2014 r. otrzymano informację od firmy Novartis, iż nie dysponuje ona danymi na temat refundacji ewerolimusu w ww. wskazaniach w innych krajach.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wskazują, że w roku 2013 wydano łącznie 6 zgód na leczenie ewerolimusem w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowych rozpoznaniach o łącznej wartości 256 930,89 zł.

8. Piśmiennictwo

| | |
|----------------------------------|--|
| Annemans 2008 | Annemans L.: Cost-effectiveness [W:] Health economics for non-economists, Academia Press 2008 |
| Bujko 2011 | Bujko K., Herman R., Pałucki J., Potemski P.: Rak odbytnicy [W:] Nowotwory układu pokarmowego, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, red.: Potemski P. Tom I, 2011 |
| ChPL Afinitor | Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor (dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001038/WC500022814.pdf data ostatniego dostępu: 29.04.2014 r.) |
| ChPL Avastin | Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf (dostęp 06.05.2014 r.) |
| Chpl Capecitabine Teva | Charakterystyka Produktu Leczniczego Capecitabine Teva dostępne na http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2012/20120420119971/anx_119971_pl.pdf (dostęp 29.04.2014 r.) |
| ChPL Doxorubicin Teva | Charakterystyka Produktu Leczniczego Doxorubicin Teva dostępne na http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2011-08-18_doxorubicin_teva_smpc_2011.07.26.pdf (dostęp 29.04.2014 r.) |
| ChPL Erbitux | Charakterystyka Produktu Leczniczego Erbitux dostępne na http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000558/WC500029119.pdf (dostęp 06.05.2014 r.) |
| ChPL Fluorouracil Accord | Charakterystyka Produktu Leczniczego Fluorouracil Accord dostępne na http://www.urpl.gov.pl/system/drugs/dcp/charakterystyka/2010-10-15_07012010_m1-3-1-SPC_clear.doc . (dostęp 29.04.2014 r.); |
| ChPL Leucovorin teva | Charakterystyka Produktu Leczniczego Leucovorin CA TEVA (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 09.09.2010 r.); |
| ChPL Mitomycin C Kyowa | Charakterystyka Produktu Leczniczego Mitomycin C Kyowa (dostępne na https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/26917/SPC/Mitomycin+C/) (dostęp 29.04.2014 r.); |
| ChPL Oxaliplatin Kabi | Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatin Kabi (data zatwierdzenia lub częściowej zmiany tekstu: 22.09.2013 r.) |
| NANETS 2010 | Boudreaux, J. P., Klimstra, D. S., Hassan, M. M., Woltering, E. A., Jensen, R. T., Goldsmith, S. J., Nutting, C., Bushnell, D. L., Caplin, M. E., and Yao, J. C. The NANETS consensus guideline for the diagnosis and management of neuroendocrine tumors: well-differentiated neuroendocrine tumors of the Jejunum, Ileum, Appendix, and Cecum. <i>Pancreas</i> 39[6], 753-766. 2010. |
| Obwieszczenie MZ | Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23.04.2014 r.. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.05.2014 r |
| Opinia RP nr 324/2013 | Opinia Rady Przejrzystości nr 324/2013 z dnia 02.12.2013 r. |
| Psgn 2013 | Bolanowski M., Bednarczuk T., Bobek-Billewicz B. i in.: Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych), <i>Endokrynologia Polska</i> Tom/Volume 64; Numer/Number 6/2013 |
| PUO 2013 | Potemski P. [red.]: Nowotwory układu pokarmowego, <i>Polska Unia Onkologii</i> 2013 |
| Raport AOTM-DS-431-3/2014 | Raport AOTM dotyczący zlecenia Ministra Zdrowia w sprawie usunięcia świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie ewerolimusu w ramach chemioterapii niestandardowej we wskazaniach określonych kodem ICD-10: C17.2, C20, C21.0. |
| Rek Prezesa nr 184/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 184/2013 z dnia 30.12.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 106/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 106/2013 z dnia 19.08.2013 r |
| Rek Prezesa nr 146/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 146/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 146/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 146/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 147/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 147/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 148/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 148/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 148/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 148/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 150/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 150/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 16/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 16/2014 z dnia 20.01.2014 r. |

| | |
|--|--|
| Rek Prezesa nr 28/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 28/2014 z dnia 27.01.2014 r. |
| Rek Prezesa nr 57/2011 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 57/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Rek Prezesa nr 58/2011 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 58/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Rek Prezesa nr 59/2011 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 59/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Rek Prezesa nr 72/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 72/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Rek Prezesa nr 81/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Rek Prezesa nr 83/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 83/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Rek Prezesa nr 84/2013 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 84/2013 z dnia 22.06.2013 r. |
| Rek Prezesa nr 87/2012 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 87/2012 z dnia 29.10.2012 r. |
| Rek Prezesa nr 89/2011 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2011 z dnia 05.12.2011 r. |
| Rek Prezesa nr 89/2014 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 89/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Rek Prezesa nr 91/2012 | Rekomendacja Prezesa AOTM nr 91/2012 z dnia 29.10.2012 r. |
| Rek Prezesa nr 18/2010 | Rekomendacja Prezesa ATOM nr 18/2010 z dnia 24.05.2010 r. |
| Stanowisko RK nr 105/2011 | Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 05.12.2011 r. |
| Stanowisko RK nr 33/12/2010 | Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 33/12/2010 z dnia 24.05.2010 r. |
| Stanowisko RK nr 72/2011 | Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 72/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Stanowisko RP nr 130/2013 oraz 131/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 oraz 131/2013 z dnia 22.07.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 167/2013 oraz 168/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2013 oraz 168/2013 z dnia 19.08.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 22/2014 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 22/2014 z dnia 20.01.2014 r. |
| Stanowisko RP nr 222/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 222/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 223/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 223/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 224/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 224/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 226/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 226/2013 z dnia 21.10.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 272/2013 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 272/2013 z dnia 30.12.2013 r. |
| Stanowisko RP nr 34/2014 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 34/2014 z dnia 27.01.2014 |
| Stanowisko RP nr 90/2014, 91/2014 i 92/2014 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 90/2014, 91/2014 i 92/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Stanowisko RP nr 97/2012 | Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29.10.2012 r. |
| Stanowisko RK nr 71/2011 | Stanowisko RK nr 71/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Stanowisko RK nr 73/2011 | Stanowisko RK nr 73/2011 z dnia 08.08.2011 r. |
| Stanowisko RP nr 101/2012 | Stanowisko RP nr 101/2012 z dnia 29.10.2012 r. |
| Stanowisko RP nr 101/2014 | Stanowisko RP nr 101/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Stanowisko RP nr 81/2014 | Stanowisko RP nr 81/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Stanowisko RP nr 99/2012 | Stanowisko RP nr 99/2012 z dnia 29.10.2012 r. |
| Stanowisko RP nr 95/2014 | Stanowisko RP nr 95/2014 z dnia 24 marca 2014 r. |
| Yao 2008 | Yao JC, Phan AT, Chang DZ, et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low- to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. J Clin Oncol. 2008;26:4311Y4318 |
| Strony internetowe | |
| | http://www.bil.aptek.pl/servlet/leki/search (dostęp: 29.04.2014 r.) |
| | http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=V03AF03&showdescription=yes (dostęp 29.04.2014 r.) |
| | http://www.onkonet.pl/dp_npp_rakodbytu.html (dostęp: 29.04.2014 r.) |
| | http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002362/WC500127291.pdf (dostęp 29.04.2014 r.) |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| | |
|--|--|
| | http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_lbrary/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000582/WC500029260.pdf (dostęp 06.05.2014 r.) |
| | http://www.cebm.net/mod_product/design/files/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf dostęp 30.04.2014 r. |
| | http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258494.htm (dostęp 05.05.2014 r.) |
| | http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm303659.htm (dostęp 05.05.2014 r.) |
| | Krajowy Rejestr Nowotworów dostępny on-line na: http://85.128.14.124/krn/ (dostęp 27-02-2014 r.) |

9. Załączniki

9.1. Wyciąg z załącznika do Obwieszczenia MZ z dnia 23.04.2014 r. ws. wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r.

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-------------------|--|----------------------------|---|---|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym | Doksorubicyna | Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 5909990471010 | 1014.1, Doxorubicinum | 10,93 | 11,48 | 9,07 | m.in. • C17 z rozszerzeniami, • C20, • C21 z rozszerzeniami | bezpłatne | 0 |
| | | Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml | 1 fiol.a 25 ml | 5909990471027 | 1014.1, Doxorubicinum | 36,72 | 38,56 | 38,56 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg | 1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml) | 5909990235612 | 1014.1, Doxorubicinum | 10,93 | 11,48 | 9,07 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg | 1 fiol.liof. | 5909990235711 | 1014.1, Doxorubicinum | 36,72 | 38,56 | 38,56 | | 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 | | 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 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania | 1 fiol. a 5 ml | 5909990429011 | 1014.1, Doxorubicin | 9,01 | 9,46 | 9,07 | | Bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|---|----------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | roztworu do infuzji, 10 mg | | | um | | | | | | |
| | | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol. a 25 ml | 5909990429028 | 1014.1, Doxorubicin um | 43,2 | 45,36 | 45,36 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. a 50 ml | 5909990614837 | 1014.1, Doxorubicin um | 86,4 | 90,72 | 90,72 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg | 1 fiol. a 100 ml | 5909990614844 | 1014.1, Doxorubicin um | 172,8 | 181,44 | 181,44 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.a 5 ml | 5909990859405 | 1014.1, Doxorubicin um | 16,09 | 16,89 | 9,07 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.a 10 ml | 5909990859443 | 1014.1, Doxorubicin um | 30,24 | 31,75 | 18,14 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.a 25 ml | 5909990859474 | 1014.1, Doxorubicin um | 38,88 | 40,82 | 40,82 | | Bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.a 75 ml | 5909990859481 | 1014.1, Doxorubicin um | 103,68 | 108,86 | 108,86 | | bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 5909990859535 | 1014.1, Doxorubicin um | 138,24 | 145,15 | 145,15 | | bezpłatne | 0 |
| | | Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, | 1 fiol.a 5 ml | 5909990851386 | 1014.1, Doxorubicin um | 7,34 | 7,71 | 7,71 | | bezpłatne | 0 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|---|----------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | 2 mg/ml | | | | | | | | | |
| | | 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 | | bezpłatne | 0 |
| | Mitomycyna | Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg | 1 fiol. | 5909990098118 | 1029.0, Mitomycinum | 62,1 | 65,21 | 63,28 | m.in. • C17 z rozszerzeniami, • C20, • C21 z rozszerzeniami | bezpłatne | 0 |
| | | Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg | 1 fiol. | 5909990098217 | 1029.0, Mitomycinum | 120,53 | 126,56 | 126,56 | | bezpłatne | 0 |
| | Fluorouracyl | 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 | m.in. • C17 z rozszerzeniami, • C20, • C21 z rozszerzeniami | 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 | | 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 | | 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 | | bezpłatne | 0 |
| | | Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 | 1 fiol.a 10 ml | 5909990477814 | 1018.0, Fluorouracilum | 7,56 | 7,94 | 7,94 | | bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|--|----------------------|---|--|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | mg/ml | | | | | | | | | |
| | | Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 5909990478019 | 1018.0, Fluorouracil um | 72,85 | 76,49 | 76,49 | | bezpłatne | 0 |
| | | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 5 ml | 5909990774777 | 1018.0, Fluorouracil um | 3,53 | 3,71 | 3,71 | | bezpłatne | 0 |
| | | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990774784 | 1018.0, Fluorouracil um | 7,34 | 7,71 | 7,71 | | bezpłatne | 0 |
| | | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 5909990774791 | 1018.0, Fluorouracil um | 14,15 | 14,86 | 14,86 | | bezpłatne | 0 |
| | | Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 5909990774807 | 1018.0, Fluorouracil um | 70,25 | 73,76 | 73,76 | | bezpłatne | 0 |
| | Folinian wapnia | Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990885077 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 27,86 | 29,25 | 29,25 | we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji | bezpłatne | 0 |
| | | Calcium folinate Actavis, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg/ml | 5 fiolek a 10 ml | 5909990885084 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 139,32 | 146,29 | 146,29 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml | 1 fiol.a 35 ml | 5909990042043 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 48,6 | 51,03 | 51,03 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 | 1 fiol.a 60 ml | 5909990042050 | 1093.0, pochodne i sole kwasu | 71,28 | 74,84 | 74,84 | | bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|--|----------------------|---|--|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | g/ml | | | folinowego | | | | | | |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 30 mg | 5 amp.a 3 ml | 5909990356515 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 27,22 | 28,58 | 28,58 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg | 5 amp a 10 ml | 5909990356522 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 81,54 | 85,62 | 85,62 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 200 mg | 1 fiol a 20 ml | 5909990356546 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 32,61 | 34,24 | 34,24 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg | 20 kaps. | 5909990356713 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 21,6 | 22,68 | 22,68 | | bezpłatne | 0 |
| | | Calciumfolinat-Ebewe, roztwór do wstrzykiwań, 0,01 g/ml | 1 fiol.a 100 ml | 5909990750412 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 101,52 | 106,6 | 106,6 | | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg | 10 fiol. | 5909990123421 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 69,12 | 72,58 | 72,58 | | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 25 mg | 10 fiol. | 5909990123520 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 77,76 | 81,65 | 81,65 | | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.a 10 ml | 5909991117511 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 20,52 | 21,55 | 21,55 | | bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-------------------|--|----------------------|---|---|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.a 20 ml | 5909991117528 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 36,72 | 38,56 | 38,56 | | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.a 50 ml | 5909991117566 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 90,72 | 95,26 | 95,26 | | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol.a 100 ml | 5909991117597 | 1093.0, pochodne i sole kwasu folinowego | 163,08 | 171,23 | 171,23 | | bezpłatne | 0 |
| A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazanym klinicznym | Folinian wapnia | Calciumfolinat-Ebewe, kaps. twarde, 15 mg | 20 kaps. | 5909990356713 | 215.1, Kwas folinowy i jego sole - postaci do stosowania doustnego | 21,6 | 22,68 | 28,58 | Nowotwory złośliwe | bezpłatne | 0 |
| | | Leucovorin Ca Teva, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml | 1 fiol. po 50 ml | 5909991117566 | 215.2, Kwas folinowy i jego sole - postaci do stosowania pozajelitowego | 90,72 | 95,26 | 108,52 | | bezpłatne | 0 |
| B. Leki dostępne w ramach programu lekowego | bewacyzumab | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/4ml | 1 fiol. á 4 ml | 5909990010486 | 1095.0, Leki p-nowotworowe, przeciwciała monoklonalne - bewacyzumab | 1387,8 | 1457,19 | 1457,19 | Program lekowy: LECZENIE ZAAWANSOWANEGO RAKA JELITA GRUBEJEGO (ICD-10 C18 – C20) | bezpłatne | 0 |
| | | Avastin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg/16ml | 1 fiol. á 16 ml | 5909990010493 | | 5551,2 | 5828,76 | 5828,76 | | bezpłatne | 0 |
| | Cetuksymab | Erbix, roztwór do | 1 fiol. a 20 | 5909990035922 | 1057.0, | 853,2 | 895,86 | 895,86 | | bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|--|-------------------|--|----------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | infuzji, 5 mg/ml | ml | | Cetuximab | | | | | | |
| | | Erbitux, roztwór do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 100 ml | 5909990035946 | | 4266 | 4479,3 | 4479,3 | | bezpłatne | 0 |
| C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym | Oksaliplatyna | Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990641437 | 1031.0, Oxaliplatinum | 43,2 | 45,36 | 42,53 | m.in. • C17 z rozszerzeniami, • C20, • C21 z rozszerzeniami | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 5909990641444 | 1031.0, Oxaliplatinum | 86,4 | 90,72 | 85,05 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 40 ml | 5909990686179 | 1031.0, Oxaliplatinum | 162 | 170,1 | 170,1 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990798247 | 1031.0, Oxaliplatinum | 43,2 | 45,36 | 42,53 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 5909990798254 | 1031.0, Oxaliplatinum | 81 | 85,05 | 85,05 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 40 ml | 5909990827381 | 1031.0, Oxaliplatinum | 151,2 | 158,76 | 158,76 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Teva, koncentrat do | 1 fiol. a 10 ml | 5909990084852 | 1031.0, Oxaliplatinum | 37,8 | 39,69 | 39,69 | | bezpłatne | 0 |

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|---|--------------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | | | m | | | | | | |
| | | Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.a 20 ml | 5909990084869 | 1031.0, Oxaliplatinum | 70,2 | 73,71 | 73,71 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol.a 40 ml | 5909990683291 | 1031.0, Oxaliplatinum | 140,4 | 147,42 | 147,42 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg | 1 fiol. a 10 ml (50 mg) | 5909990018345 | 1031.0, Oxaliplatinum | 194,4 | 204,12 | 42,53 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg | 1 fiol. a 20 ml (100 mg) | 5909990018352 | 1031.0, Oxaliplatinum | 378 | 396,9 | 85,05 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg | 1 fiol. a 30 ml (150 mg) | 5909990081424 | 1031.0, Oxaliplatinum | 540 | 567 | 127,58 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 10 ml | 5909990796151 | 1031.0, Oxaliplatinum | 43,74 | 45,93 | 42,53 | | bezpłatne | 0 |
| | | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 20 ml | 5909990796168 | 1031.0, Oxaliplatinum | 81 | 85,05 | 85,05 | | bezpłatne | 0 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|---|----------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml | 1 fiol. a 40 ml | 5909990827206 | 1031.0, Oxaliplatinum | 154,44 | 162,16 | 162,16 | | bezpłatne | 0 |
| | Kapcecytabina | Capecitabine Accord, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5055565707531 | 1006.0, Capecitabinum | 183,6 | 192,78 | 181,44 | m.in. C20 | bezpłatne | 0 |
| | | Capecitabine Accord, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5055565707548 | 1006.0, Capecitabinum | 1223,64 | 1284,82 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Accord, tabl. powl., 300 mg | 60 szt. | 5055565709153 | 1006.0, Capecitabinum | 367,2 | 385,56 | 362,88 | | | 0 |
| | | Capecitabine Actavis, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991003456 | 1006.0, Capecitabinum | 183,6 | 192,78 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine Actavis, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991003463 | 1006.0, Capecitabinum | 1231,2 | 1292,76 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Adamed, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991072971 | 1006.0, Capecitabinum | 183,6 | 192,78 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine Adamed, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991072988 | 1006.0, Capecitabinum | 1188 | 1247,4 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991050580 | 1006.0, Capecitabinum | 162 | 170,1 | 170,1 | | | 0 |
| | | Capecitabine Fresenius Kabi, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991050597 | 1006.0, Capecitabinum | 1026 | 1077,3 | 1077,3 | | | 0 |
| | | Capecitabine Glenmark, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991004699 | 1006.0, Capecitabinum | 1166,4 | 1224,72 | 1209,6 | | | 0 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|---|----------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | Capecitabine Glenmark, tabl. powł., 150 mg | 60 szt. | 5909991004736 | 1006.0, Capecitabinum | 174,96 | 183,71 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine medac, tabl. powł., 150 mg | 60 tabl. | 4037353015395 | 1006.0, Capecitabinum | 174,96 | 183,71 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine medac, tabl. powł., 300 mg | 28 tabl. | 4037353015401 | 1006.0, Capecitabinum | 163,3 | 171,47 | 169,34 | | | 0 |
| | | Capecitabine medac, tabl. powł., 500 mg | 120 tabl. | 4037353015418 | 1006.0, Capecitabinum | 1166,4 | 1224,72 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 150 mg | 60 tabl. | 5909991015657 | 1006.0, Capecitabinum | 174,96 | 183,71 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine Polpharma, tabl. powł., 500 mg | 120 tabl. | 5909991015695 | 1006.0, Capecitabinum | 1166,4 | 1224,72 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 500 mg | 120 tabl. | 5907626702606 | 1006.0, Capecitabinum | 939,6 | 986,58 | 986,58 | | | 0 |
| | | Capecitabine Sandoz, tabl. powł., 150 mg | 60 tabl. | 5909991069094 | 1006.0, Capecitabinum | 140,94 | 147,99 | 147,99 | | | 0 |
| | | Capecitabine Teva, tabl. powł., 150 mg | 60 szt. | 5909990958184 | 1006.0, Capecitabinum | 172,8 | 181,44 | 181,44 | | | 0 |
| | | Capecitabine Teva, tabl. powł., 500 mg | 120 szt. | 5909990958191 | 1006.0, Capecitabinum | 1152 | 1209,6 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Capecitabine Zentiva, tabl. powł., 150 mg | 60 szt. | 5909991055073 | 1006.0, Capecitabinum | 167,4 | 175,77 | 175,77 | | | 0 |
| | | Capecitabine Zentiva, tabl. | 120 szt. | 5909991055080 | 1006.0, Capecitabinum | 1112,4 | 1168,02 | 1168,02 | | | 0 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|--------------------------------|----------------------|---|------------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | powl., 500 mg | | | um | | | | | | |
| | | Coloxet, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991013646 | 1006.0, Capecitabin um | 189 | 198,45 | 181,44 | | | 0 |
| | | Coloxet, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991013783 | 1006.0, Capecitabin um | 1260 | 1323 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Ecansya, tabl. powl., 150 mg | 60 tabl. | 5909991011079 | 1006.0, Capecitabin um | 175,5 | 184,28 | 181,44 | | | 0 |
| | | Ecansya, tabl. powl., 300 mg | 60 tabl. | 5909991011147 | 1006.0, Capecitabin um | 351 | 368,55 | 362,88 | | | 0 |
| | | Ecansya, tabl. powl., 500 mg | 120 tabl. | 5909991011239 | 1006.0, Capecitabin um | 1170 | 1228,5 | 1209,6 | | | 0 |
| | | Symloda, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991000448 | 1006.0, Capecitabin um | 171,72 | 180,31 | 180,31 | | | 0 |
| | | Symloda, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991000455 | 1006.0, Capecitabin um | 1150,2 | 1207,71 | 1207,71 | | | 0 |
| | | Vopecidex, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991034047 | 1006.0, Capecitabin um | 151,2 | 158,76 | 158,76 | | | 0 |
| | | Vopecidex, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991034139 | 1006.0, Capecitabin um | 1004,4 | 1054,62 | 1054,62 | | | 0 |
| | | Xalvobin, tabl. powl., 150 mg | 60 szt. | 5909991017651 | 1006.0, Capecitabin um | 151,2 | 158,76 | 158,76 | | | 0 |
| | | Xalvobin, tabl. powl., 500 mg | 120 szt. | 5909991017699 | 1006.0, Capecitabin um | 939,6 | 986,58 | 986,58 | | | 0 |

Ewerolimus

AOTM-OT-431-11/2014

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Kategoria dostępności refundacyjnej | Substancja czynna | Nazwa, postać i dawka leku | Zawartość opakowania | Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN | Grupa limitowa | Urzędowa cena zbytu | Cena hurtowa brutto | Wysokość limitu finansowania | Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) | Poziom odpłatności | Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy |
|-------------------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------|---|-----------------------|---------------------|---------------------|------------------------------|--|--------------------|------------------------------------|
| | | Xeloda, tabl. powl., 150 mg | 60 tabl. | 5909990893416 | 1006.0, Capecitabinum | 267,79 | 281,18 | 181,44 | | | 0 |
| | | Xeloda, tabl. powl., 500 mg | 120 tabl. | 5909990893515 | 1006.0, Capecitabinum | 1776,33 | 1865,15 | 1209,6 | | | 0 |

9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Medline via PubMed (data dostępu: 14.04.2014 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #38 | Aktualizacja wyszukiwania w dniu 14.04.2014 r. | 0 |
| #37 | Search (((("Rectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Rectum"[Mesh]) OR ((Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]))) OR (((("Ileum"[Mesh]) OR ((Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]))) OR "Ileal Neoplasms"[Mesh])) AND (("everolimus" [Supplementary Concept]) OR (((((((everolimus[Title/Abstract]) OR SDZ RAD[Title/Abstract]) OR SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR RAD 001[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR Certican[Title/Abstract]) OR affinitor[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR votubia[Title/Abstract]) OR xience[Title/Abstract]) OR zortress[Title/Abstract])) | 6 |
| #36 | Search (((("Rectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Rectum"[Mesh]) OR ((Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]))) OR (((("Ileum"[Mesh]) OR ((Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]))) OR "Ileal Neoplasms"[Mesh])) | 70203 |
| #35 | Search ("Rectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((("Rectum"[Mesh]) OR ((Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) | 61074 |
| #34 | Search (((("Rectum"[Mesh]) OR ((Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) | 46596 |
| #33 | Search ("Rectum"[Mesh]) OR ((Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract]) | 95082 |
| #32 | Search (Rectum[Title/Abstract]) OR Rectal[Title/Abstract] | 83098 |
| #31 | Search "Rectum"[Mesh] | 29269 |
| #28 | Search "Rectal Neoplasms"[Mesh] | 36849 |
| #26 | Search (((("Ileum"[Mesh]) OR ((Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract]))) OR "Ileal Neoplasms"[Mesh] | 10453 |
| #25 | Search (((("Ileum"[Mesh]) OR ((Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract]))) AND (("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract])) | 9488 |
| #24 | Search ("Neoplasms"[Mesh]) OR (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract] | 2986735 |
| #23 | Search ("Ileum"[Mesh]) OR ((Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract]) | 59361 |
| #22 | Search (((cancer*[Title/Abstract]) OR neoplasm*[Title/Abstract]) OR carcinoma*[Title/Abstract]) OR tumor*[Title/Abstract]) OR Neoplasia*[Title/Abstract] | 1968295 |
| #21 | Search "Neoplasms"[Mesh] | 2510851 |
| #18 | Search (Ileal[Title/Abstract]) OR ILEUM[Title/Abstract] | 41738 |
| #17 | Search "Ileum"[Mesh] | 36376 |
| #14 | Search "Ileal Neoplasms"[Mesh] | 2511 |
| #12 | Search ("everolimus" [Supplementary Concept]) OR (((((((everolimus[Title/Abstract]) OR SDZ RAD[Title/Abstract]) OR SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR RAD 001[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR Certican[Title/Abstract]) OR affinitor[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR votubia[Title/Abstract]) OR xience[Title/Abstract]) OR zortress[Title/Abstract] | 3067 |
| #11 | Search (((((((everolimus[Title/Abstract]) OR SDZ RAD[Title/Abstract]) OR SDZ-RAD[Title/Abstract]) OR RAD 001[Title/Abstract]) OR RAD001[Title/Abstract]) OR Certican[Title/Abstract]) OR affinitor[Title/Abstract]) OR afinitor[Title/Abstract]) OR votubia[Title/Abstract]) OR xience[Title/Abstract]) OR zortress[Title/Abstract] | 2763 |
| #10 | Search "everolimus" [Supplementary Concept] | 1854 |

Embase via Ovid (data dostępu: 14.04.2014 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 1 | exp everolimus/ | 12521 |
| 2 | "everolimu*".ti,ab,kw. | 5740 |
| 3 | SDZ RAD.ti,ab,kw. | 74 |
| 4 | "RAD 001".ti,ab,kw. | 60 |
| 5 | RAD001.ti,ab,kw. | 791 |
| 6 | Certican.ti,ab,kw. | 114 |
| 7 | affinitor.ti,ab,kw. | 0 |
| 8 | afinitor.ti,ab,kw. | 61 |
| 9 | votubia.ti,ab,kw. | 0 |
| 10 | xience.ti,ab,kw. | 645 |
| 11 | zortress.ti,ab,kw. | 6 |
| 12 | 1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 | 12916 |
| 13 | exp neoplasm/ | 2674119 |
| 14 | "cancer*".ti,ab,kw. | 1315367 |
| 15 | "Tumor*".ti,ab,kw. | 1060715 |
| 16 | "carcinoma*".ti,ab,kw. | 502757 |
| 17 | "neoplasm*".ti,ab,kw. | 153927 |
| 18 | 14 or 15 or 16 or 17 | 2134626 |
| 19 | 13 or 18 | 3041753 |
| 20 | exp ileum tumor/ | 1500 |
| 21 | exp ileum/ | 19055 |
| 22 | ileum.ti,ab,kw. | 24522 |
| 23 | lleal.ti,ab,kw. | 20551 |
| 24 | 21 or 22 or 23 | 42965 |
| 25 | 19 and 24 | 9066 |
| 26 | 20 or 25 | 9592 |
| 27 | exp rectum tumor/ | 140554 |
| 28 | exp rectum/ | 18915 |
| 29 | rectum.ti,ab,kw. | 29342 |
| 30 | Rectal.ti,ab,kw. | 71387 |
| 31 | 28 or 29 or 30 | 93262 |
| 32 | 19 and 31 | 53295 |
| 33 | 27 or 32 | 161082 |
| 34 | 26 or 33 | 169093 |
| 35 | 12 and 34 | 596 |
| 36 | exp meta analysis/ | 81199 |
| 37 | ((meta adj analy\$) or metaanalys\$.tw. | 81414 |
| 38 | (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).tw. | 65332 |
| 39 | or/36-38 | 155163 |
| 40 | cancerlit.ab. | 693 |
| 41 | cochrane.ab. | 37293 |
| 42 | embase.ab. | 35020 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--------------------------------------|-----------------|
| 43 | (psychlit or psyclit).ab. | 985 |
| 44 | (psychinfo or psycinfo).ab. | 8848 |
| 45 | (cinahl or cinhal).ab. | 11521 |
| 46 | science citation index.ab. | 2270 |
| 47 | bids.ab. | 407 |
| 48 | or/40-47 | 58028 |
| 49 | reference lists.ab. | 10500 |
| 50 | bibliograph\$.ab. | 13928 |
| 51 | hand-search\$.ab. | 4750 |
| 52 | manual search\$.ab. | 2782 |
| 53 | relevant journals.ab. | 880 |
| 54 | or/49-53 | 29416 |
| 55 | data extraction.ab. | 12334 |
| 56 | selection criteria.ab. | 20840 |
| 57 | 55 or 56 | 31770 |
| 58 | review.pt. | 1877325 |
| 59 | 57 and 58 | 18264 |
| 60 | letter.pt. | 732021 |
| 61 | editorial.pt. | 430520 |
| 62 | animal/ | 1054751 |
| 63 | human/ | 12356982 |
| 64 | 62 not (62 and 63) | 718939 |
| 65 | or/60-61,64 | 1872294 |
| 66 | 39 or 48 or 54 or 59 | 189336 |
| 67 | 66 not 65 | 182837 |
| 68 | Clinical trial/ | 840759 |
| 69 | Randomized controlled trial/ | 351755 |
| 70 | Randomization/ | 61476 |
| 71 | Single blind procedure/ | 19090 |
| 72 | Double blind procedure/ | 112083 |
| 73 | Crossover procedure/ | 40062 |
| 74 | Placebo/ | 203276 |
| 75 | Randomi?ed controlled trial\$.tw. | 100898 |
| 76 | Rct.tw. | 13773 |
| 77 | Random allocation.tw. | 1236 |
| 78 | Randomly allocated.tw. | 19232 |
| 79 | Allocated randomly.tw. | 1834 |
| 80 | (allocated adj2 random).tw. | 536 |
| 81 | Single blind\$.tw. | 13295 |
| 82 | Double blind\$.tw. | 125689 |
| 83 | ((treble or triple) adj blind\$).tw. | 328 |
| 84 | Placebo\$.tw. | 184993 |
| 85 | Prospective study/ | 259299 |

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|---|-----------------|
| 86 | or/68-85 | 1331152 |
| 87 | Case study/ | 22232 |
| 88 | Case report.tw. | 225906 |
| 89 | Abstract report/ or letter/ | 736480 |
| 90 | or/87-89 | 979156 |
| 91 | 86 not 90 | 1296606 |
| 92 | exp "systematic review"/ | 71030 |
| 93 | (systematic* and review*).ti,ab,kw. | 94656 |
| 94 | 92 or 93 | 125249 |
| 95 | exp meta analysis/ | 81199 |
| 96 | (metaanalysis or meta-analysis or meta analysis).ti,ab,kw. | 70775 |
| 97 | 95 or 96 | 107786 |
| 98 | exp randomized controlled trial/ or exp controlled clinical trial/ | 487079 |
| 99 | (random* or mask* or blind* or control*).ti,ab,kw. | 3414566 |
| 100 | (trial or study or experiment).ti,ab,kw. | 5730627 |
| 101 | 99 and 100 | 1770919 |
| 102 | 98 or 101 | 1969732 |
| 103 | exp evidence based medicine/ or exp consensus development/ or exp diagnostic test accuracy study/ or exp outcomes research/ | 660421 |
| 104 | (consensus and development).ti,ab,kw. | 15444 |
| 105 | (outcomes and research).ti,ab,kw. | 79492 |
| 106 | (evidence and based and medicine).ti,ab,kw. | 25631 |
| 107 | 103 or 104 or 105 or 106 | 745159 |
| 108 | exp practice guideline/ or exp consensus development/ or exp good clinical practice/ | 317063 |
| 109 | "consensus*".ti,ab,kw. | 123291 |
| 110 | "standard*".ti,ab,kw. | 964488 |
| 111 | "recommendation*".ti,ab,kw. | 181639 |
| 112 | "Guidance*".ti,ab,kw. | 78756 |
| 113 | "guideline*".ti,ab,kw. | 264858 |
| 114 | 109 or 110 or 111 or 112 or 113 | 1463953 |
| 115 | 107 or 108 or 114 | 2201505 |
| 116 | 94 or 97 or 102 or 115 | 3602362 |
| 117 | 67 or 91 or 116 | 4085849 |
| 118 | 35 and 117 | 358 |
| 119 | Aktualizacja w dniu 14.4.2014 r. | 16 |

Cochrane Library (data dostępu: 14.04.2014 r.)

| Nr wyszukiwania | Kwerenda | Liczba rekordów |
|-----------------|--|-----------------|
| #1 | everolimu*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 510 |
| #2 | zortress:ti,ab,kw or xience:ti,ab,kw or votubia:ti,ab,kw or afinitor:ti,ab,kw or affinitor:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 85 |
| #3 | #1 or #2 | 512 |

we wskazaniach: nowotwór złośliwy jelita krętego (C17.2), nowotwór złośliwy odbytnicy (C20), nowotwór złośliwy odbytu, umiejscowienie nieokreślone (C21.0) - Program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej

| | | |
|-----|---|-------|
| #4 | MeSH descriptor: [Rectal Neoplasms] explode all trees | 1149 |
| #5 | MeSH descriptor: [Ileal Neoplasms] explode all trees | 0 |
| #6 | MeSH descriptor: [Neoplasms] explode all trees | 49382 |
| #7 | Neoplasm*:ti,ab,kw or tumor*:ti,ab,kw or carcinoma*:ti,ab,kw or cancer*:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 80369 |
| #8 | #6 or #7 | 86252 |
| #9 | MeSH descriptor: [Ileum] explode all trees | 238 |
| #10 | Ileum:ti,ab,kw or Ileal:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 756 |
| #11 | #9 or #10 | 758 |
| #12 | #8 and #11 | 94 |
| #13 | MeSH descriptor: [Rectum] explode all trees | 1141 |
| #14 | Rectum:ti,ab,kw or Rectal:ti,ab,kw (Word variations have been searched) | 6399 |
| #15 | #13 or #14 | 6399 |
| #16 | #8 and #15 | 2690 |
| #17 | #4 or #5 or #12 or #16 | 2823 |
| #18 | #3 and #17 | 0 |
| #19 | Aktualizacja w dniu 14.04.2014 r. | 0 |

9.3. Diagram PRISMA – graficzne przedstawienie etapów selekcji badań

