



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Rapamune (sirolimus)
we wskazaniu: nowotwór złośliwy
bez określenia jego umiejscowienia
(ICD-10: C80)

Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości
w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków
publicznych leku we wskazaniach innych niż ujęte
w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: AOTM-OT-434-25/2014

Data ukończenia: 5.12.2014 r.

Wykaz skrótów

Agencja/AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

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

CD – cena detaliczna

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CUP - (ang. Carcinoma of an Unknown Primary) nowotwór o nieznanym miejscu pierwotnym

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MZ – Ministerstwo Zdrowia

PO – poziom odpłatności

PS – (ang. performance status) stan sprawności (wg ECOG)

RP – Rada Przejrzystości

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

UCZ – urzędowa cena zbytu

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

WDŚ – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	5
2.1. Problem zdrowotny.....	5
2.2. Interwencja oceniana i komparatory	8
2.2.1. Interwencja oceniana	8
2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane.....	9
2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią oceniającą	9
2.2.2. Komparatory	9
2.2.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	9
2.2.3. Liczebność populacji	10
3. Opinie ekspertów	11
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	11
4.1. Rekomendacje kliniczne	11
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
5. Finansowanie ze środków publicznych	12
5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	12
5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	12
6. Wskazanie dowodów naukowych	13
6.1. Analiza kliniczna.....	13
6.1.1. Metodologia analizy klinicznej	13
6.1.2. Wyniki analizy klinicznej	13
7. Podsumowanie	14
7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	14
7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	14
8. Załączniki	15
8.1. Strategia wyszukiwania publikacji	15
9. Piśmiennictwo	16

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego	26.11.2014 MZ-PLA-4610-351(2)/DJ/14
---	--

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Leki stosowane we wskazaniach odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w katalogu leków stosowanych w ramach chemioterapii, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

- Rapamune (sirolimus) we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Typ zlecenia: art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31n pkt 5 oraz art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) – wydanie z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.).

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Rapamune (sirolimus), roztwór doustny, 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645

Rapamune (sirolimus), tabl. powł., 1 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990985210

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione w zleceniu):

Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80)

Podmioty odpowiedzialne dla ocenianych technologii

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich
Kent, CT13 9NJ
Wielka Brytania

2. Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), dnia 26.11.2014 r. pismem znak MZ-PL-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania **odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego** w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie, w tym dla preparatów:

- **Rapamune (sirolimus), roztwór doustny , 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645**
- **Rapamune (sirolimus), tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990985210**

we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: **C80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia**,

- w katalogu leków stosowanych w chemioterapii, dla których wydano decyzję o objęciu refundacją, o której mowa w ustawie z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

W dniu 27.11.2014 Minister Zdrowia przekazał AOTM opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej dotyczącą zasadności wydania decyzji o objęciu refundacją przedmiotowych leków w przedmiotowych wskazaniach oraz konieczności wydania w tej sprawie decyzji dla ratowania życia i zdrowia świadczeniobiorców ze względu na brak innych możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym procedur medycznych finansowanych ze środków publicznych (pismo znak KK-073-326/2014 z dnia 27.11.2014 r.).

W dniu 28.11.2014 r. pismem znak AOTM-RK-434-7(2)/APe/2014 wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o przekazanie danych dotyczących liczby pacjentów oraz kosztów refundacji substancji wymienionych w zleceniu Ministra Zdrowia. Odpowiedź NFZ wpłynęła do Agencji 04.12.2014 – pismo znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC z dnia 03.12.2014 r.

Ze względu na ograniczenia czasowe oraz kadrowe Wydziału Oceny Technologii Medycznych, niniejsze opracowanie zostało ograniczone do analizy skuteczności oraz bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych na świecie oraz opinii wspomnianego wyżej eksperta klinicznego.

2.1. Problem zdrowotny

C80

Nowotwór złośliwy bez określenia umiejscowienia

Nowotwór złośliwy

Rak

Rakowatość

Uogólniony:

- nowotwór złośliwy
- proces złośliwy

Rak mnogi

Wyniszczenie nowotworowe

Umiejscowienie pierwotne nieznanne

o nieokreślonym umiejscowieniu (pierwotny) (wtórny)

Rysunek 1. Opis kodu C80 według polskiego tłumaczenia Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10 (<http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>)

Według polskiego tłumaczenia Międzynarodowej Statystycznej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10, dostępnego na stronie Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia (<http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>), kod C80 oznacza **nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia**. W oryginalnej angielskiej wersji klasyfikacji ICD10, dostępnej na stronie Światowej Organizacji Zdrowia (<http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C80>) kod C80 (ang. malignant neoplasm, without specification of site) jest opisany bardziej precyzyjnie jako C80.0 nowotwór złośliwy o **nieznanym miejscu pierwotnym** (ang. malignant neoplasm, primary site unknown, so stated) oraz C80.9 nowotwór złośliwy o **nieokreślonym miejscu pierwotnym** (ang. malignant neoplasm, primary site unspecified). Również dane literaturowe, w tym odnalezione rekomendacje kliniczne, wskazują, że rozpoznanie C80 dotyczy nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, tj. nieznanym punkcie wyjścia (PTOK 2013, ESMO 2011, NCCN 1.2015, e-onkologia 2008, Pavlidis 2012).

Anglojęzyczna wersja ICD-10 zawiera również informację o wykluczeniu z tego wskazania wtórnego nowotworu mnogiego NOS (ang. multiple secondary cancer not otherwise specified) oraz wtórnego nowotworu złośliwego o nieokreślonym miejscu (ang. secondary malignant neoplasm, unspecified site) opisanych kodem C79.9, czego nie uwzględnia polskie tłumaczenie.

Poniższe cytaty pochodzą z rekomendacji klinicznej PTOK 2013, jeśli nie zaznaczono inaczej.

Definicja

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

Epidemiologia

„Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn.”

Etiologia i patogeneza

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

„Praktyką przyjętą w postępowaniu patomorfologicznym w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest kilkuetapowość diagnostyki. Pierwszy etap stanowi potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego i zakwalifikowanie do jednej z podstawowych grup (rak, chłoniak, mięsak, czerniak) oraz określenie typu lub podtypu histologicznego (np. rak płaskonabłonkowy, gruczolowy lub lity, rak neuroendokryny, rak zarodkowy), co jest zwykle możliwe przy użyciu mikroskopu świetlnego lub metod histochemicznych. Jeśli nie jest to możliwe, w drugim etapie stosuje się podstawowy panel przeciwciał (tzw. przeciwciał pierwszego rzutu) (...). W trzecim etapie precyzuje się tak zwany profil immunopatologiczny nowotworu (przede wszystkim — raki), w którym są używane najbardziej czułe swoiste przeciwciała dla poszukiwanych lokalizacji i typów nowotworów.”

Klasyfikacja

„Określenie biochemicznych i molekularnych cech swoistych dla nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym może mieć znaczenie terapeutyczne i prognostyczne.

Najczęstsze typy histologiczne nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią raki:

- gruczolowe o wysokim lub średnim stopniu zróżnicowania (ok. 50%);
- gruczolowe o niskim stopniu zróżnicowania (ok. 35%);
- płaskonabłonkowe (ok. 10%).

Pozostałe 5% to nowotwory nienabłonkowe (w tym nowotwory neuroendokrynne, chłoniaki, nowotwory zarodkowe, czerniaki i mięsaki).”

Obraz kliniczny

„Ze względu na nieznaną punkt wyjścia objawy uzależnione są od lokalizacji i wielkości ognisk przerzutowych” (e-onkologia 2008)

Diagnostyka

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

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

Ocena pełnego zakresu powszechnie stosowanych surowicznych markerów nowotworowych nie powinna być stosowana u chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z powodu ograniczonej swoistości. (...)

„Zakres szczegółowych badań należy uzależnić od wyniku rutynowych oraz, ewentualnie, dodatkowych badań patomorfologicznych, a także od umiejscowienia przerzutów i klinicznego obrazu choroby.”

Leczenie

„Szczegółowa diagnostyka pozwala zlokalizować nowotwór pierwotny u około 30–50% chorych ze wstępnie nieznanym umiejscowieniem ogniska pierwotnego (najczęściej w płucu i trzustce). W przypadku chorych, u których ustalenie pierwotnego umiejscowienia nowotworu nie jest możliwe, wybór metody leczenia zależy od typu histologicznego, liczby zajętych okolic i liczby przerzutów oraz ich topografii anatomicznej.”

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

W przypadku zajęcia pojedynczych okolic (np. węzłów chłonnych pachowych lub pachwinowych) możliwe jest również, oprócz leczenia chirurgicznego, zastosowanie RTH. (...)

Stosowanie CTH w przypadku rozpoznania nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). Warunkiem podejmowania terapii jest również możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi.

Raki gruczołowe o niskim zróżnicowaniu są bardziej wrażliwe na CTH (wskaźnik odpowiedzi ok. 50–60%) niż raki o zróżnicowaniu wysokim i średnim. Wyniki metaanalizy badań wskazują, że skuteczniejsze są schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel). (...)

U chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zaleca się schematy z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu. (...)

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

W przypadku nowotworów hormonozależnych najbardziej skuteczne jest stosowanie odpowiednich leków hormonalnych (wg wytycznych postępowania w raku piersi i raku gruczołu krokowego).

Nowotwory zarodkowe o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (...) cechują się wysoką chemiowrażliwością. (...)

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

Rokowanie

„Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych. Lepsze rokowanie dotyczy chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pojedynczym przerzutem lub ograniczonym zasięgiem choroby, wolnym wzrostem nowotworu, prawidłową lub miernie podwyższoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, *lactate dehydrogenase*) oraz rozpoznaniem niektórych typów histologicznych [niskozróżnicowany rak śródpiersia lub przestrzeni zaotrzewnowej, rak płaskonabłonkowy w szyjnych lub pachowych węzłach chłonnych, gruczolakorak w pachowych węzłach chłonnych u kobiet, gruczolakorak brodawkowaty jamy otrzewnej u kobiet, niskozróżnicowany nowotwór neuroendokryny, gruczolakorak u mężczyzn z osteoblastycznymi przerzutami w kościach i podwyższonym stężeniem swoistego antygenu sterczowego (PSA, *prostate specific antigen*)].” (...)

„Chore z rozpoznaniem gruczolakoraka jamy otrzewnej bez patomorfologicznego potwierdzenia zajęcia jajnika (...) - U około 30% chorych możliwe jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 16 miesięcy.”

Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynych (...) - raki mniej zróżnicowane (...): schematy CTH złożone z cisplatyny i etopozydu (...) pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych).”

„Nowotwory zarodkowe o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (...) - po zastosowaniu CTH z wykorzystaniem cisplatyny obiektywne odpowiedzi występują u 50–60% chorych, ale odległe wyniki leczenia są gorsze niż u chorych na zarodkowe nowotwory jajnika lub jądra (mediana czasu przeżycia całkowitego — ok. 13 miesięcy). Charakterystyczną cechą jest bardzo częsty brak korelacji między obniżeniem stężeń markerów i rokowaniem.

2.2. Interwencja oceniana i komparatory

2.2.1. Interwencja oceniana

Sirolimus

Grupa farmakoterapeutyczna: leki immunosupresyjne, selektywne leki immunosupresyjne, kod ATC: L04AA10.

Syrolimus hamuje aktywację limfocytów T indukowaną przez większość czynników pobudzających, poprzez blokowanie, zależnego i niezależnego od jonów wapnia, wewnątrzkomórkowego przewodzenia sygnałów. Badania wykazały, że działanie terapeutyczne syrolimusa zależy od innego mechanizmu niż działanie cyklosporyny, takrolimusa i innych leków immunosupresyjnych. Z danych doświadczalnych wynika, że syrolimus wiąże się ze specyficznym białkiem cytozolowym FKPB-12, a kompleks FKPB-12-syrolimus hamuje aktywację mTOR ssaków (ang. mammalian Target Of Rapamycin), kinazy o zasadniczym znaczeniu dla postępu cyklu komórkowego. Zahamowanie aktywności mTOR prowadzi do zablokowania niektórych

specyficznych szlaków przewodzenia sygnałów. Ostatecznym wynikiem tego działania jest zahamowanie aktywacji limfocytów, prowadzące do immunosupresji. (ChPL Rapamune)

2.2.1.1. Wskazania zarejestrowane

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, produkt leczniczy „Rapamune jest wskazany w profilaktyce odrzucania przeszczepu u dorosłych biorców przeszczepów nerki, obarczonych małym lub umiarkowanym ryzykiem immunologicznym. Zalecane jest stosowanie początkowo produktu Rapamune, w skojarzeniu z cyklosporyną w mikroemulsji i kortykosteroidami przez okres od 2 do 3 miesięcy. Rapamune można stosować w terapii podtrzymującej w skojarzeniu z kortykosteroidami tylko pod warunkiem stopniowego odstawienia cyklosporyny w mikroemulsji”.

Rapamune firmy Pfizer Limited otrzymał pozwolenie na dopuszczenie do obrotu na terenie Unii Europejskiej 13 marca 2001 r. (data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 marca 2011 r.). (ChPL Rapamune)

2.2.1.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Sirolimus we wskazaniu nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia nie był przedmiotem obrad Rady Przejrzystości.

2.2.2. Komparatory

Raki gruczołowe – „schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel).”

„U chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zaleca się schematy z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu.”

Raki neuroendokrynne – „raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i stosować schematy CTH złożone z cisplatyny i etopozydu.” (PTOK 2013)

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

Tabela 1. Stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące rozpoznania C80 wg ICD-10.

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska RP
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 202/2014 z dnia 30 czerwca 2014 r. w sprawie zasadności usunięcia świadczenia obejmującego podawanie pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54, C80 , realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie pazopanibu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C54 (nowotwory złośliwe trzonu macicy) i C80 (nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia) , realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Uzasadnienie (...) Nie odnaleziono żadnego badania dotyczącego stosowania pazopanibu (...) w nowotworach złośliwych bez określenia jego umiejscowienia (kod C80). W opinii wybitnego eksperta klinicznego - onkologa finansowanie pazopanibu w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory trzonu macicy nie jest uzasadnione.

we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowiska RP
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie ewerolimusu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie everolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Everolimus to substancja czynna o celowanej aktywności - powinna być stosowana wyłącznie w przypadku nowotworów o ustalonym punkcie wyjścia.</p> <p>Brak jest danych klinicznych na temat skuteczności zastosowania ewerolimusu we wnioskowanych rozpoznaniu – dostępne badania przeprowadzone na liniach komórkowych lub też badania I fazy nie uzasadniają finansowania tej technologii ze środków publicznych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 82/2014 z dnia 10 marca 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie docetakselu w rozpoznaniu zakwalifikowanych do kodu ICD-10 C80 realizowanego w ramach "Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej".</p> <p>Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego docetaksel, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej nie była wyższa od limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Docetaksel to cytostatyk o szerokim profilu aktywności. Wykazuje aktywność w rakach płaskonabłonkowych niezależnie od punktu wyjścia. Jego finansowanie jest uzasadnione praktyką kliniczną.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 47/2014 z dnia 10 lutego 2014 r. w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C80 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie kapecytabiny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C80 (nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Rozpoznanie to obejmuje różne, rozsiane nowotwory złośliwe o nieokreślonym pochodzeniu. Dla tej grupy chorób brak dowodów naukowych wskazujących na skuteczność kapecytabiny. Dlatego finansowanie ze środków publicznych kapecytabiny stosowanej w ramach chemioterapii niestandardowej w powyższym rozpoznaniu nie jest uzasadnione.</p>

2.2.3. Liczebność populacji

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych (PTOK 2013).

Według stanowiska eksperckiego Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii prof. dr hab. M. Krzakowskiego z dnia 20.01.2014 r. przedstawionego w raporcie AOTM-OT-431-44/2013:

„Liczba chorych, którzy żyją z rozpoznaniem nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym wynosi rocznie w Polsce ok. 3500”.

„Rocznie w Polsce złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) są rozpoznawane u około 4500 osób.”

3. Opinie ekspertów

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego przekazanej Ministrowi Zdrowia w dniu 27.11.2014 r. „Stosowanie sirolimusu u chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia (kod ICD-10: C80) nie ma uzasadnienia.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie odniesiono się do stosowania sirolimusu u pacjentów z nowotworem złośliwym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym.

Polska – PTOK 2013

Zalecenia PTOK 2013 zostały przedstawione w Rozdz. 2.1. niniejszego opracowania.

Europa - ESMO 2011

Terapia powinna być zindywidualizowana i zależeć od rokowania subpopulacji, do której można przydzielić pacjenta w oparciu o ocenę kliniczną i patomorfologiczną. 10-15% pacjentów należy do określonych subpopulacji CUP (ang. Carcinoma of an Unknown Primary) o korzystnych rokowaniach i powinni oni być leczeni podobnie do pacjentów z analogicznymi nowotworami pierwotnymi z przerzutami. Spośród pacjentów zaliczanych do niespecyficznego subpopulacji CUP, pacjenci z dobrym stanem sprawności i prawidłowym stężeniem LDH mają korzystne rokowania (mediana przeżycia całkowitego 12 miesięcy) i można rozważyć u nich chemioterapię dwuskładnikową. Pacjenci z gorszym stanem sprawności lub podwyższonym poziomem LDH mają niekorzystne rokowania (mediana przeżycia całkowitego 4 miesiące), w ich przypadku do rozważenia jest czy należy stosować chemioterapię czy leczenie paliatywne (BSC).

USA – NCCN 1.2015

Chemioterapię należy rozważyć u pacjentów symptomatycznych (stan sprawności wg ECOG: 1-2) lub asymptomatycznych (stan sprawności wg ECOG: 0) z agresywną postacią nowotworu. Schemat chemioterapii powinien zależeć od rozpoznania histologicznego nowotworu.

Rak gruczołowy lub rak NOS jest leczony zgodnie z najbardziej prawdopodobną lokalizacją miejsca pierwotnego.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania sirolimusu w leczeniu nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia

- **Wielka Brytania** - <http://www.nice.org.uk/>
- **Kanada** - <http://www.cadth.ca/>
- **Francja** - <http://www.has-sante.fr/>
- **Australia** - <http://www.health.gov.au>
- **Nowa Zelandia** - <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano rekomendacji dotyczących finansowania sirolimusu w leczeniu nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Aktualny stan finansowania rozważanych produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce w ramach obowiązującego Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych przedstawiono w tabeli poniżej. Produkty należą do grupy limitowej 135.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne – sirolimus.

Tabela 2. Finansowanie rozważanych produktów leczniczych w ramach obowiązującego obwieszczenia MZ

Nazwa, postać i dawka produktu leczniczego	UCZ	CD	Limit	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Rapamune, roztwór doustny, 1 mg/ml	937,18	1 020,77	1 018,30	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego obłądź szpiku	Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; Stwardnienie guzowate; Limfangioleiomiomatoza;	ryczałt	5,67
Rapamune, tabl. powł., 1 mg	461,47	509,15	509,15		Nowotwór z epithelioidnych komórek przynaczyniowych; Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach	ryczałt	3,20

Źródło: Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 października 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

5.2. Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia pismem znak NFZ/CF/DGL/2014/073/0395/W/36497/TC z dnia 03.12.2014 r. w okresie od stycznia 2012 do października 2014 finansowanie sirolimusu we wskazaniu C80 wg ICD-10 w ramach chemioterapii niestandardowej miało miejsce u jednego pacjenta: rok wydania zgody 2014, wartość: 6 299,02 zł.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych dotyczących stosowania sirolimusu u pacjentów z nowotworem złośliwym bez określenia jego umiejscowienia (pierwotnego) przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji: Medline, Embase i Cochrane Library. Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

- **Populacja:** pacjenci z nowotworem złośliwym bez określenia jego umiejscowienia
- **Interwencja:** sirolimus
- **Komparator:** nie ograniczono
- **Punkty końcowe:** nie ograniczono
- **Typ badań:** nie ograniczono
- **Inne:** publikacje w języku angielskim lub polskim

Wyszukiwanie zostało przeprowadzone zostało dnia 28.11.2014 roku. Do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim lub polskim. Zastosowana strategia wyszukiwania dla poszczególnych baz została umieszczona w załączniku 1.

W wyniku przeszukania baz danych nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania sirolimusu w docelowej populacji, w związku z czym zdecydowano się na przeprowadzenie dodatkowego wyszukiwania w przeglądarce internetowej z użyciem słów kluczowych zastosowanych wcześniej w strategii przeszukiwania baz danych. Odnaleziono tylko jedną publikację, w której wśród pacjentów z guzami litymi stosujących sirolimus, znajdował się jeden pacjent z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. Ze względu na nieodnalezienie innych dowodów naukowych zdecydowano się na przedstawienie tej publikacji w niniejszym opracowaniu z zastrzeżeniem, że nie może ona być traktowana jako dowód naukowy w przedmiotowej sprawie ze względu na niepełny opis przebiegu i wyników leczenia u wspomnianego pacjenta.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

Jimeno 2008

W badaniu farmakodynamicznym Jimeno 2008 uczestniczyło 21 pacjentów z guzami litymi, otrzymujących rapamycynę (sirolimus) w dawkach między 2 a 9 mg przyjmowanych raz dziennie w 28-dniowych cyklach. Leczenie było kontynuowane do momentu pojawienia się progresji choroby, chorób współwystępujących, nieakceptowalnych zdarzeń niepożądanych lub wycofania zgody na leczenie. Do wejścia w kolejny cykl leczenia wymagane było osiągnięcie odpowiednich parametrów hematologicznych i biochemicznych oraz powrót toksyczności niehematologicznej do stanu wyjściowego lub nieprzekraczania pierwszego stopnia toksyczności niehematologicznej. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła dwa, zakres od jednego do \geq 26 cykli.

Pośród 21 pacjentów uczestniczących w badaniu znajdował się jeden pacjent z nowotworem o nieznanym pochodzeniu pierwotnym z zajętymi węzłami okołoaortalnymi. Przed włączeniem do badania u pacjenta wystąpiła progresja choroby w czasie stosowania innej terapii (w publikacji nie określono jakiej), czas do wystąpienia niepowodzenia tej wcześniejszej terapii leczenia wyniósł 6 miesięcy. U pacjenta w trakcie przyjmowania sirolimusu (rapamycyny) występowała stabilizacja choroby, potwierdzona zarówno przy pomocy pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) jak i kryteriów RECIST (Response Evaluation Criteria In Solid Tumours. W publikacji Jimeno 2008 nie podano wprost jakim dawką sirolimusu przyjmował, jednakże można wywnioskować, że było to 6 lub 9 mg, jako że pacjenci ze stabilizacją choroby znajdowali się tylko w grupie przyjmującej takie dawki. Pacjent w badaniu uczestniczył 12 miesięcy. W publikacji brak informacji co było przyczyną utraty pacjenta z badania.

7. Podsumowanie

7.1. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Na podstawie art. 40 ust. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w związku z art. 31 n pkt 5 oraz art. 31 s ust. 6 pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.), dnia 26.11.2014 r. pismem znak MZ-PL-4610-351(2)/DJ/14 Minister Zdrowia przekazał AOTM zlecenie dotyczące przygotowania przez Radę Przejrzystości opinii w sprawie wydania z urzędu decyzji o objęciu refundacją leku przy danych klinicznych, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania **odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego** w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 roku, Nr 45, poz. 271, z późn. zm.) w zakresie leków wymienionych w przedmiotowym piśmie, w tym dla preparatów:

- **Rapamune (sirolimus), roztwór doustny , 1 mg/ml, 60 ml (but.+30 strzyk.), kod EAN: 5909990893645**
- **Rapamune (sirolimus), tabl. powl., 1 mg, 30 tabl., kod EAN: 5909990985210**

we wskazaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: **C80 Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia**,

Oryginalna anglojęzyczna wersja klasyfikacji ICD10 oraz dane literaturowe, w tym odnalezione rekomendacje kliniczne, wskazują, że rozpoznanie C80 dotyczy nowotworów o nieznanym umiejscowieniu **pierwotnym**, tj. nieznanym punkcie wyjścia.

Sirolimus jest finansowany ze środków publicznych w Polsce we wskazaniu rejestracyjnym stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku oraz we wskazaniach pozarejestracyjnych: stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; stwardnienie guzowate; limfangioleiomiomatoza; nowotwór z epiteloidalnych komórek przynaczyniowych; cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) odporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach.

Problem zdrowotny

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a objawy uzależnione są od lokalizacji i wielkości ognisk przerzutowych.

Odnalezione dowody

W odnalezionych rekomendacjach klinicznych nie odniesiono się do stosowania sirolimusu u pacjentów z nowotworem złośliwym o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (Polska – PTOK 2013, Europa - ESMO 2011, USA – NCCN 1.2015).

W wyniku przeszukania baz danych nie odnaleziono publikacji dotyczących stosowania sirolimusu w docelowej populacji. Po przeprowadzeniu dodatkowego wyszukiwania w przeglądarce internetowej odnaleziono tylko jedną publikację, w której wśród pacjentów z guzami litymi stosujących sirolimus, znajdował się jeden pacjent z nowotworem o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (Jimeno 2008). Jednak ze względu na niepełny opis przebiegu i wyników leczenia u wspomnianego pacjenta, publikacja ta nie może być traktowana jako dowód naukowy w przedmiotowej sprawie.

Finansowanie ze środków publicznych

Zgodnie z informacjami otrzymanymi od Narodowego Funduszu Zdrowia w okresie od stycznia 2012 do października 2014 finansowanie sirolimusu we wskazaniu C80 wg ICD-10 w ramach chemioterapii niestandardowej miało miejsce u jednego pacjenta: rok wydania zgody 2014, wartość: 6 299,02 zł.

7.2. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Według opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego stosowanie sirolimusu w przedmiotowym wskazaniu nie ma uzasadnienia.

8. Załączniki

8.1. Strategia wyszukiwania publikacji

Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via Pubmed) na dzień 28.11.2014

#1	((("Neoplasms, Unknown Primary"[Mesh] OR "Occult Primary Neoplasms" OR "Occult Primary" OR "CUP" OR "Occult Primary Neoplasm" OR "Primary Neoplasm, Occult" OR "Primary Neoplasms, Occult" OR "Unknown Primary Neoplasms" OR "Neoplasm, Unknown Primary" OR "Primary Neoplasm, Unknown" OR "Primary Neoplasms, Unknown" OR "Unknown Primary Neoplasm" OR "Unknown Primary Tumors" OR "Primary Tumor, Unknown" OR "Primary Tumors, Unknown" OR "Tumor, Unknown Primary" OR "Tumors, Unknown Primary" OR "Unknown Primary Tumor" OR "Neoplasm Metastasis, Unknown Primary" OR "Unknown Primary Neoplasm Metastasis"))))	25910
#2	Search (sirolimus OR rapamycin OR Rapamune)	24238
#3	#1 and #2	38

Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library na dzień 28.11.2014

#1	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	42
#2	((cancer or carcinoma or malignancy or neoplasm or carcinomatosis or tumor) and ((unknown or unspecified) and (site or location or primary)))	2382
#3	sirolimus or rapamycin or Rapamune	2038
#4	#3 and #4	31

Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) na dzień 28.11.2014

#1	exp "cancer of unknown primary site"/	2009
#2	("cancer of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "CUP" or "cancer of unknown primary" or "unknown primaries" or "unknown primary" or "unknown primary cancer" or "unknown primary cancers" or "unknown primary tumor" or "unknown primary tumors" or "unknown primary tumour" or "unknown primary tumours" or "unspecified primary" or "unknow primary").mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, u]	34107
#3	((cancer or tumor or tumour or malignancy or carcinomatosis) adj (unknown or unspecified or occult)).mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui]	130
#4	exp sirolimus/	50858
#5	1 or 2 or 3	34225
#6	4 and 5	14

9. Piśmiennictwo

- AOTM-OT-431-1/2013 Ewerolimus (Afinitor) i docetaksel we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (ICD-10: C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-1/2014. Warszawa, marzec 2014 r.
- AOTM-OT-431-44/2013 Kapecytabina we wskazaniu: nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80). Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport Nr: AOTM-OT-431-44/2013. Warszawa, luty 2014 r.
- AOTM-OT-434-20/2014 Sirolimus we wskazaniu: Cytopenie w autoimmunizacyjnym zespole limfoproliferacyjnym (ALPS) oporne na stosowanie sterydów lub przy zbyt nasilonych objawach niepożądanych przewlekłej sterydoterapii w wysokich dawkach. Opracowanie na potrzeby Rady Przejrzystości w sprawie oceny zasadność finansowania ze środków publicznych leków we wskazaniach innych niż ujęte w Charakterystyce Produktu Leczniczego. Raport nr: AOTM-OT-434-20/2014. Data ukończenia: 13.11.2014 r.
- ChPL Rapamune Charakterystyka Produktu Leczniczego Rapamune
http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000273/WC500046437.pdf (dostęp: 04.12.2014)
- CSIOZ ICD-10 Centrum Systemów Informacyjnych Ochrony Zdrowia. Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych - ICD-10
<http://www.csioz.gov.pl/klasyfikacje.php>
- e-onkologia 2008 e-onkologia – Wykłady z onkologii - Nowotwory o nieznanym punkcie wyjścia. 2008
<http://www.e-onkologia.am.wroc.pl/docs/NOWOTWORY%20%20O%20NIEZNANYM%20PUNKCIE%20WYJSCIA.pdf>
- ESMO 2011 Fizazi K at al. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2011, 22 (Supplement 6): vi64–vi68,
http://annonc.oxfordjournals.org/content/22/suppl_6/vi64.full.pdf+html
- Jimeno 2008 Jimeno A et al. Pharmacodynamic-Guided Modified Continuous Reassessment Method–Based, Dose-Finding Study of Rapamycin in Adult Patients With Solid Tumors. Journal of Clinical Oncology. 2008, 26 (25): 4172-4179
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2654371/>
- NCCN 1.2015 http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/occult.pdf
- Pavlidis 2012 Pavlidis N and Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. Lancet 2012; 379: 1428–35
- PTOK 2013 Litwiniuk M, Krzakowski M. red. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. W: Krzakowski M, Warzocha K. red. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Via Medica Gdańsk 2013: 484-496
- WHO ICD-10 WHO. ICD-10 Version:2015. <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2015/en#/C80>