



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Wydział Świadczeń Opieki Zdrowotnej

Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi

Ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej

Raport w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Nr: DWSGiZS.420.4.2025

Data ukończenia: 25.09.2025 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. z 2016, poz.1764 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 2016, poz. 922 z późn. zm.)

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Wykaz wybranych skrótów

ACC	rak kory nadnerczy ang. <i>adrenocortical carcinoma</i>
Agencja, AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AI	sztuczna inteligencja, ang. <i>Artificial Intelligence</i>
AOS	Ambulatoryjna Opieka Specjalistyczna
AWMSG	ang. <i>AWMSG The All-Wales Medicines Strategy Group</i>
CFH	niderl. <i>Commissie Farmaceutische Hulp</i> , Komisja ds. Opieki Farmaceutycznej
CTCAE	ang. <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EDP	schemat chemioterapii przy użyciu etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny
EDP-M	schemat chemioterapii przy użyciu etopozydu, doksorubicyny i cisplatyny plus mitotan
ESE	ang. <i>European Society of Endocrinology</i>
ESMO	ang. <i>European Society For Medical Oncology</i>
FAP	ang. <i>familial adenomatous polyposis</i> , rodzinna polipowatość gruczolakowata
HNPCC	ang. <i>hereditary nonpolyposis colorectal cancer</i> , dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością
HPF	ang. <i>high power fields</i> , duże pole widzenia
HTA	ang. <i>health technology assessment</i>
ICD-10	Dziesiąta wersja Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ICD-9	Międzynarodowa Klasyfikacja Procedur Medycznych
Ki-67	białko pełniące funkcje markera proliferacji nowotworu
KK	Konsultant Krajowy
KŚOZ	Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej
LC-MS/MS	chromatografia cieczowa sprzężona ze spektrometrią mas
LH	hormon luteinizujący
MEN1	ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i> , mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza
MRI	rezonans magnetyczny
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OPŚ	odwrócona piramida świadczeń
PET-CT	pozytonowa tomografia emisyjna
PICO	ang. <i>Patients, Intervention, Comparison, Outcomes</i>
R1	resekcja mikroskopowo nieradykalna
RCT	kontrolowana próba kliniczna z randomizacją ang. <i>randomised controlled trial</i>
Rx	nieokreślona radykalność resekcji
SCM	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> , Szkockie Konsorcjum ds. Leków
SEM	Standardowy błąd pomiaru (ang. <i>standard error of measurement</i>)
SIOPE	ang. <i>The European Society for Paediatric Oncology</i>
TK	tomografia komputerowa
TSH	hormon tyreotropowy
Ustawa	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
1. Podstawowe informacje o zleceniu.....	5
2. Streszczenie raportu.....	6
3. Przedmiot i historia zlecenia.....	12
4. Problem decyzyjny	13
4.1. Problem zdrowotny	13
4.2. Opis zaleceń w zakresie monitorowania proponowanej interwencji.....	17
4.3. Opis proponowanego świadczenia na podstawie KŚOZ	18
4.4. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem	19
4.5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych	20
5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa	22
5.1. Metodyka przeglądu systematycznego	22
5.2. Wyniki przeglądu systematycznego	22
6. Rekomendacje oraz wytyczne praktyki klinicznej	26
7. Przegląd analiz ekonomicznych	32
8. Przegląd rekomendacji i rozwiązań refundacyjnych w innych krajach	33
9. Opinie eksperckie.....	35
10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego.....	42
10.1. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia.....	42
10.2. Szacowane skutki finansowe – na podstawie danych zawartych w KŚOZ	42
10.3. Szacowane skutki finansowe – oszacowanie własne Agencji na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ	43
11. Piśmiennictwo.....	45
12. Załączniki.....	46
Załącznik 1. Opinie eksperckie	46
Załącznik 2. Strategia wyszukiwania publikacji	52
Załącznik 3. Diagram selekcji badań	54
Załącznik 4. Publikacje wykluczone	55
Załącznik 5. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu systematycznego	56
Załącznik 6. Opis skali Weissa stosowanej do oceny guzów kory nadnercza z podejrzeniem ACC	56

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR) i znak pisma zlecającego:

07.08.2025, znak: DLG.781.14.2025.MK

Przedmiot zlecenia (z pisma zlecającego):

Przygotowanie na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.) rekomendacji w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi”, jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem wyceny dla świadczenia.

Typ zlecenia:

- ☒ **zakwalifikowanie jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania w sposób kwotowy albo procentowy lub sposobu jego finansowania, lub warunków jego realizacji (art. 31c ustawy o świadczeniach)**
 - ☐ usunięcie świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych albo dokonanie zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego (art. 31e–f ustawy o świadczeniach)
 - ☐ realizacja innych zadań zleconych przez Ministra właściwego do spraw zdrowia (art. 31n pkt 5 ustawy o świadczeniach)
-

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu:

- ☐ 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
 - ☐ inne
-

Wnioskodawca :

Minister Zdrowia

na podstawie wniosku prof. dr hab. n med. Urszuli Ambroziak, specjalisty w dziedzinie endokrynologii

2. Streszczenie raportu

Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Dodatkowo Minister Zdrowia zlecił opracowanie wyceny dla omawianego świadczenia. Propozycja wyceny zostanie przekazana do Ministra Zdrowia w oddzielnej korespondencji (pismo znak: DAiR.543.14.2025).

Zgodnie z opisem zawartym w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) celem oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) jest monitorowanie terapii u pacjentów leczonych mitotanem z powodu raka kory nadnerczy.

Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi umożliwia utrzymanie stężenia terapeutycznego leku (14–20 mg/l) oraz zapobiega jego toksyczności, przy czym uzyskanie wartości progowej 14 mg/l jest konieczne w celu uzyskania obiektywnej regresji guza. U osób dorosłych stężenie osoczone mitotanu większe niż 20 mg/l może łączyć się ze zwiększonym ryzykiem ciężkich objawów niepożądanych (szczególnie ze strony ośrodkowego układu nerwowego) nie dając jednocześnie dodatkowych korzyści w zakresie skuteczności terapii. W przypadku, gdy możliwe jest monitorowanie osocza, dawka początkowa mitotanu powinna wynosić 4-6 g na dobę w dawkach podzielonych aż do osiągnięcia dawki skumulowanej 75 g (około 15 dni). Monitorowanie stężenia osoczonego jest szczególnie zalecane u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby lub niewydolnością nerek, u których konieczna jest terapia mitotanem.

W ramach opracowania przeprowadzono następujące działania analityczne:

- analizę w zakresie potwierdzenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa oznaczenia mitotanu w surowicy krwi opartej na przeglądzie dostępnych publikacji naukowych;
- przegląd i analizę rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej opublikowanych w latach 2011–2025 pochodzących od uznanych krajowych i międzynarodowych towarzystw naukowych oraz instytucji eksperckich dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w populacji dorosłych;
- przegląd rekomendacji i rozwiązań refundacyjnych ocenianego świadczenia w innych krajach;
- przegląd dostępnych analiz ekonomicznych dotyczących realizacji ocenianego świadczenia;
- oszacowanie potencjalnych skutków finansowych dla płatnika publicznego, wynikających z włączenia tego świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych, w oparciu o wyniki powyższych analiz oraz opinie ekspertów.

Problem zdrowotny

Rak kory nadnerczy (ICD-10: C74 Nowotwór złośliwy nadnerczy) to rzadki nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego wywodzący się z kory nadnerczy o dużej skłonności do inwazji miejscowej i przerzutów odległych. Choroba rozpoznawana jest zwykle na podstawie występujących objawów, do których w 30–40% przypadków należą objawy nadmiaru hormonów kory nadnerczy, najczęściej kortyzolu (zespół Cushinga), rzadziej androgenów, a najrzadziej mineralokortykoidów. Szacuje się, że ok. ¾ raków nadnercza jest hormonalnie czynnych, choć nie zawsze dają objawy kliniczne. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie przeważają objawy masy guza (ból, objawy gastryczne, inne). Rak kory nadnerczy najczęściej jest zmianą jednostronną. Stwierdzenie obustronnych zmian, zwłaszcza u chorych z chorobą nowotworową, może przemawiać za przerzutami odległymi do nadnerczy [1,2,3].

Mitotan to jedyny zarejestrowany lek o działaniu cytotoksycznym i cytostatycznym wobec kory nadnerczy. Ma wąski zakres terapeutyczny i dużą toksyczność, dlatego regularne monitorowanie jego stężenia jest

¹ Źródło internetowe: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.6.>, dostęp: 21.08.2025

² Źródło internetowe: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-kory-nadnerczy-czym-jest>, dostęp: 21.08.2025

³ Źródło internetowe: Handkiewicz-Junak D. i wsp. Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma. Endokrynol. Pol. 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677

niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta i skuteczności leczenia. Brak możliwości badania poziomu mitotanu ogranicza skuteczność terapii, zwiększa ryzyko działań niepożądanych i obniża jakość życia pacjentów.

[KSOZ]

Mitotan został wprowadzony do terapii raka kory nadnerczy w latach 60-tych ubiegłego wieku [4].

Opis proponowanego świadczenia wskazany w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej

Wnioskowane świadczenie obejmuje procedurę medyczną z zakresu diagnostyki laboratoryjnej wykonywaną w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych – oznaczenie poziomu mitotanu we krwi. Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) stosowane jest w celu monitorowania terapii u pacjentów leczonych mitotanem z powodu raka kory nadnerczy. Badanie umożliwia utrzymanie stężenia terapeutycznego (14–20 mg/l) oraz zapobiega toksyczności leku.

Populacja docelowa: Pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74), w trakcie leczenia mitotanem (brak przeciwwskazań do realizacji świadczenia).

Kryteria włączenia: Potwierdzone leczenie mitotanem.

Kryteria wyłączenia: Brak leczenia mitotanem.

Sposób finansowania: Świadczenie finansowane w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub hospitalizacji w oddziałach onkologii lub endokrynologii. Propozycja: dodanie do katalogu świadczeń gwarantowanych.

Warunki realizacji:

- laboratorium diagnostyczne posiadające sprzęt LC-MS/MS,
- wyspecjalizowany personel analityczny,
- współpraca z oddziałami endokrynologii/onkologii.

Aktualny stan finansowania

Badanie laboratoryjne polegające na oznaczeniu poziomu mitotanu w surowicy krwi nie jest refundowane ze środków NFZ. Aktualnie jest wykonywane komercyjnie lub za granicą. Przybliżony koszt jednego świadczenia został oszacowany w KŚOZ na 300-400 zł, natomiast łączny koszt roczny na ok. 500 000 zł.

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 r. poz. 357 z późn. zm.), w załączniku nr 4 „Wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku chemioterapii oraz warunki ich realizacji” w lp. 1 określono, iż w przypadku świadczenia „Podawanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym”, konieczny jest dostęp do m.in.: badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym, w tym markerów nowotworowych.

Jednocześnie w Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia, w Katalogu świadczeń wspomagających, stanowiącym Załącznik nr 1j znajduje się świadczenie pn. „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii”, co przedstawiono w tabeli poniżej.

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Warunki udzielania świadczeń
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	Tryb ambulatoryjny

Dodatkowo zgodnie z załącznikiem nr 3 do ww. Zarządzenia Prezesa NFZ realizacja świadczenia pn. „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” polega na wykonaniu pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych dostosowanych do leczenia i monitorowania skuteczności terapii danego typu nowotworu w określonej lokalizacji, a świadczenie może być realizowane wyłącznie w trybie ambulatoryjnym.

⁴ Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'-DDD. *Ann Intern Med.* 1960;53:672-82. doi:10.7326/0003-4819-53-4-672

Dodatkowo, w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, stanowiącym Załącznik nr 1n do przedmiotowego Zarządzenia Prezesa NFZ wydzielono część A z lekami podstawowymi, w której znajduje się substancja czynna o nazwie mitotanu o kodzie substancji czynnej: 5.08.10.0000045.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach przeglądu systematycznego przeprowadzono wyszukiwanie dowodów naukowych dotyczących oceny zasadności zakwalifikowania świadczenia „Ocena stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej. Przyjęto następujące założenia:

- populacja – pacjenci z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy,
- interwencja – stosowanie mitotanu wraz z monitorowaniem jego poziomu w surowicy krwi (w stężeniu 14 - 20 mg/l),
- komparator – podawanie leku bez monitorowania.

Uwzględniono również badania, w których utrzymywano stężenie mitotanu w surowicy krwi na poziomie terapeutycznym vs brak utrzymywania tego stężenia. Przyjęte punkty końcowe odnoszą się do skuteczności i bezpieczeństwa stosowanej interwencji.

Do analizy włączono jedno badanie retrospektywne Wängberg 2010, w którym liczba pacjentów włączonych do badania wynosiła n=43. Podsumowanie wyników:

- w zakresie przeżycia 5-letniego – przeżycie specyficzne dla choroby: 64,1%; przeżycie ogólne: 52,0%, a w poszczególnych grupach:
 - pacjenci z poziomem mitotanu >14 mg/l oraz
 - nowotworem w stadium II: szacowane 5-letnie przeżycie 80,0% (6 pacjentów);
 - nowotworem w wysokim stadium (III lub IV): szacowane 5-letnie przeżycie 64,0% (18 pacjentów),
 - pacjenci z poziomem mitotanu <14 mg/l oraz
 - nowotworem w stadium II: szacowane 5-letnie przeżycie: 87,5% (8 pacjentów);
 - guzem w wysokim stadium: szacowane 5-letnie przeżycie 28,6% (11 pacjentów);
- w zakresie ryzyka zgonu – między 8. miesiącem a 4. rokiem po operacji, pacjenci z poziomem mitotanu ≥14 mg/l mieli istotnie niższe ryzyko zgonu z powodu raka kory nadnerczy;
- w zakresie osiągnięcia poziomu terapeutycznego mitotanu (>14 mg/l) – 65% pacjentów osiągnęło terapeutyczny poziom.

Na podstawie analizowanej publikacji można stwierdzić, iż monitorowanie poziomu mitotanu w surowicy może być pomocne w ograniczeniu działań niepożądanych, a korzystny odsetek długoterminowego przeżycia osiągnięto, gdy połączono leczenie operacyjny z podawaniem mitotanu.

Wytuczne praktyki klinicznej

Do analizy włączono siedem dokumentów opublikowanych w latach 2018–2025: Fassnacht 2025, NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024 (wskazane również w KŚOZ), Riedmeier 2024 ESMO 2020, ESE 2018, SIOPE dotyczących monitorowania stężenia mitotanu podczas leczenia raka kory nadnerczy.

Wyniki analiz wytucznych praktyki klinicznej przedstawiono poniżej:

- stosowanie mitotanu może być rozważone:
 - we wczesnych stadium nowotworu (NCCN 2025);
 - po leczeniu operacyjnym (Fassnacht 2025, Handkiewicz-Junak 2024);
 - u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (ESMO 2020, ESE 2018);
 - u pacjentów z zaawansowanym rakiem kory nadnerczy (Riedmeier 2024);
- należy monitorować stężenie mitotanu w surowicy krwi (NCCN 2025; Fassnacht 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, ESE 2018, SIOPE):
 - co 6–9 tygodni (Fassnacht 2025);

- co 2–4 tygodnie aż do osiągnięcia ustabilizowanego stanu (Riedmeier 2024);
- raz w miesiącu (SIOPE);
- docelowe stężenie terapeutyczne:
 - powinno zawierać się w przedziale 14–20 mg/l (NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, SIOPE) lub
 - osiągnąć poziom powyżej 14 mg/l (Fassnacht 2025, ESE 2018).

Podsumowując, w odnalezionych rekomendacjach zaleca się stosowanie oznaczenia stężenia mitotanu w surowicy krwi w leczeniu raka kory nadnerczy. Należy jednak monitorować jego stężenie, które powinno znajdować się w przedziale 14–20 mg/l.

Przegląd rekomendacji i rozwiązań refundacyjnych w innych krajach

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano i opisano 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania mitotanu lub oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi w Holandii (CFH 2006), Szkocji (SMC 2006) i Walii (AWMSG 2012).

Zalecenie odnośnie do monitorowania stężenia mitotanu we krwi w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy przewiduje rekomendacja holenderska. Celem tego badania jest utrzymanie stężenia leku w osoczu na poziomie 14–20 mg/l, które powinno być osiągnięte po około 3 do 5 miesiącach monitorowania.

W rekomendacjach walijskich oraz szkockich nie odnaleziono informacji dotyczących oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi (AWMSG 2012, SMC 2006).

Opinie eksperckie

W ramach prac analitycznych pozyskano dwie opinie eksperckie od przedstawicieli środowiska medycznego tj. Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii oraz [REDAKTOWANO], związane z monitorowaniem stężenia mitotanu w surowicy krwi u pacjentów z rakiem kory nadnerczy.

W swojej opinii eksperci wskazali, że oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotanem.

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii:

- wymagane jest monitorowanie stężenia leku – początkowo co 3-4 tygodnie do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku, a następnie co 6-12 tygodni, monitorowanie pozwala na ustalenie dawki terapeutycznej i toksycznej, co pozwala na optymalny dobór terapii u ciężko chorych pacjentów, postępowanie to jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego;
- w katalogu procedur medycznych ICD-9 nie ma obecnie procedury rozliczeniowej, która mogłaby być w takim przypadku zastosowana;
- oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych, zdaniem eksperta brak zapewnienia takiej oceny praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia u pacjentów z zaawansowanym rakiem nadnercza oraz dużym ryzykiem wznowy. Może to skutkować wznową lub dalszym rozsiewem raka nadnercza, a tym samym przewlekłym cierpieniem związanym z chorobą oraz przedwczesnym zgonem;
- zgodnie z oszacowaniami własnymi eksperta przewidywana liczebność populacji docelowej w kolejnych 2 latach (z uwzględnieniem pacjentów nowych oraz kontynuujących leczenie) wynosi ok. 120 osób;
- koszt jednego badania pn. „Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi” wynosi 203 zł;
- częstotliwość wykonywania badania pn. oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi mieści się w zakresie 4-10 razy w roku.

Zgodnie z opinią [REDAKTOWANE]:

- monitorowanie stężenia mitotanu podczas leczenia jest konieczne z uwagi na wąski zakres terapeutyczny i dużą toksyczność leku - uzyskanie terapeutycznego stężenia mitotanu (14-20 mg/l) możliwe jest zazwyczaj w ciągu kilku miesięcy, podczas których pacjenci wymagają regularnej kontroli stężenia leku: początkowo celem ustalenia indywidualnej dawki terapeutycznej przynajmniej raz w miesiącu (zazwyczaj w ciągu pierwszego roku leczenia), a następnie raz na trzy miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu w trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku, może zachodzić konieczność większej częstotliwości wykonywania oznaczeń;
- obecnie nie ma możliwości oznaczenia stężenia mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego – w Polsce badania wykonywane są jedynie komercyjne lub w laboratoriach zagranicznych w ramach współpracy międzynarodowej;
- oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych – ekspert wskazał na następujące argumenty: konieczność monitorowania stężenia mitotanu podczas leczenia z uwagi na wąski zakres terapeutyczny i dużą toksyczność leku, monitorowanie stężenia leku umożliwia dobranie optymalnej dawki dla danego pacjenta, co zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych mitotanu, brak konieczności hospitalizacji pacjenta celem oznaczenia stężenia leku, skrócenie czasu przechowywania próbki krwi - brak konieczności wysyłania próbki do laboratorium zagranicznego;
- zgodnie z oszacowaniami własnymi eksperta populacja pacjentów leczonych mitotanem w Polsce wynosi ok. 130-160 rocznie (od kilku do ok. 40 pacjentów w poszczególnych ośrodkach specjalistycznych);
- szacunkowy koszt jednego badania pn. „oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi” zdaniem eksperta wynosi 210-400 zł plus koszty transportu do laboratorium wykonującego badanie;
- szacowana częstotliwość wykonywania badania – na początku terapii w celu ustalenia indywidualnej dawki terapeutycznej przynajmniej raz w miesiącu (zazwyczaj w ciągu pierwszego roku leczenia), następnie raz na trzy miesiące.

Analiza ekonomiczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia.

Opinia Prezesa NFZ

W opinii Prezesa NFZ badanie poziomu mitotanu dotyczy bardzo wąskiej grupy pacjentów leczonych z powodu zaawansowanego raka kory nadnerczy. Leczenie mitotanem realizowane jest w ramach świadczeń ambulatoryjnej chemioterapii, które już obejmują monitorowanie skuteczności terapii, w tym wykonywanie badań laboratoryjnych. Świadczeniodawcy mają możliwość rozliczania tych badań w ramach istniejących świadczeń: porady ambulatoryjnej oraz okresowej oceny skuteczności chemioterapii.

W związku z tym, Prezes NFZ uznał za niezasadne włączanie badania stężenia mitotanu jako świadczenia gwarantowanego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS), ponieważ potrzeby pacjentów są już zabezpieczone w obowiązującym systemie rozliczeń.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Na potrzeby niniejszego opracowania przeprowadzono analizę szacunkowych kosztów dla systemu ochrony zdrowia związanych z wprowadzeniem do wykazu świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej świadczenia „Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi” u pacjentów z rozpoznaną chorobą ICD-10:C74.01. Raport przedstawia scenariusze kosztów oszacowane na podstawie danych przedstawionych w KŚOZ oraz danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ za lata 2020-2024.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego na podstawie informacji zawartych w KŚOZ:

W analizie założono, że populacja pacjentów w skali roku będzie mieścić się w przedziale od 100 do 150 osób, przy czym 50% pacjentów będzie wykonywało badania diagnostyczne co 1-2 miesiące, co przekłada się średnio na 9 badań w ciągu roku w pierwszego roku leczenia. Pozostałe 50% pacjentów, po upływie 12 miesięcy terapii, będzie wykonywało badania rzadziej – średnio co 3 miesiące, czyli 4 badania w roku.

W oszacowaniu uwzględniono koszt jednego badania, wskazany w KŚOZ, mieszczący się w przedziale 300- 400 zł. Na tej podstawie szacowane sumaryczne roczne koszty finansowania przez płatnika publicznego analizowanego laboratoryjnego badania diagnostycznego przedstawiają się następująco:

- **wariant minimalny** (100 pacjentów): **195 tys. zł – 260 tys. zł** rocznie
- **wariant maksymalny** (150 pacjentów): **292,5 tys. zł – 390 tys. zł** rocznie

Przy założeniu maksymalnej liczby pacjentów, tj. 150 i najwyższej częstotliwości wykonywania badań (co 1 miesiąc), koszty realizacji świadczenia mogą wynieść od 540 tys. zł do 720 tys. zł rocznie. W praktyce rzeczywiste koszty realizacji świadczenia nie powinny przekroczyć wskazanego przedziału.

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego – oszacowanie własne AOTMiT

Bazując na danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ z lat 2020-2024, w analizie przyjęto populację na poziomie 150 pacjentów. Zakres częstotliwości monitorowania stężenia mitotanu jest zgodny z opinią przesłaną przez eksperta tj. 4-10 badań na rok. Przyjęto cenę jednostkową badania w wysokości 317 zł – na podstawie wyceny oszacowanej przez AOTMiT. Szacowane koszty leczenia przedstawiają się następująco:

- **wariant minimalny** (150 pacjentów): **190,2 tys. zł, przy wykonaniu 600 badań rocznie (krotność: 4 badania w roku),**
- **wariant maksymalny** (150 pacjentów): **475,5 tys. zł, przy wykonaniu 1500 badań rocznie (krotność: 10 badań w roku).**

Podsumowanie i kluczowe wnioski

- Mitotan to lek o działaniu cytotoksycznym i cytostatycznym mający zastosowanie w leczeniu raka kory nadnerczy, stosowanym od lat 60-tych ubiegłego wieku. Ma wąski zakres terapeutyczny i dużą toksyczność, dlatego regularne monitorowanie jego poziomu poprzez oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne dla bezpieczeństwa pacjenta i skuteczności leczenia:
 - zaleca się monitorowanie stężenia mitotanu w trakcie terapii onkologicznej (NCCN 2025; Fassnacht 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, ESE 2018, SIOPE). Optymalne stężenie terapeutyczne leku powinno mieścić się w przedziale 14–20 mg/l;
 - rekomendacje zawarte w wytycznych praktyki klinicznej wskazują na konieczność stosowania mitotanu w leczeniu raka kory nadnerczy (Fassnacht 2025, NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, ESMO 2020, ESE 2018);
 - częstotliwość monitorowania stężenia mitotanu różni się w zależności od wytycznych – co 6 - 9 tygodni (Fassnacht 2025) lub co 2–4 tygodnie aż do osiągnięcia ustabilizowanego stanu (Riedmeier 2024) lub raz w miesiącu (SIOPE);
 - z odnalezionej publikacji (Wängberg 2010) wynika, że wykonywanie oceny stężenia mitotanu w surowicy krwi u pacjentów z poziomem leku >14 mg/l oraz nowotworem w stadium II skutkuje 5 - letnim przeżyciem u 80,0% chorych. Natomiast z nowotworem w wysokim stadium (III lub IV) – 64,0%. Między 8. miesiącem a 4. rokiem po operacji, pacjenci z poziomem mitotanu ≥14 mg/l mieli także istotnie niższe ryzyko zgonu z powodu raka kory nadnerczy.
- Zgodnie z opiniami eksperckimi, zaleca się monitorowanie co 3–4 tygodnie w początkowej fazie leczenia. Po momencie osiągnięcia stężenia terapeutycznego, zaleca się co 6–12 tygodni w celu kontynuacji.
- Z uwagi na występujące rozbieżności w zakresie częstotliwości oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi – zarówno w rekomendacjach praktyki klinicznej, jak i opiniach eksperckich — zasadne jest określenie jednolitego schematu monitorowania na poziomie rozporządzenia Ministra Zdrowia lub zarządzenia Prezesa NFZ.
- Aktualnie oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi nie jest finansowana ze środków publicznych. Brakuje dedykowanego produktu rozliczeniowego, który umożliwiłby rozliczenie systematycznego monitorowania leku, co jest szczególnie istotne ze względu na jego toksyczność w dawce poza zakresem terapeutycznym.
- Świadczenie związane z leczeniem mitotaniem zostało uwzględnione w opracowaniu analitycznym nr WS.422.10.2025, dotyczącym nowych świadczeń w zakresie chorób układu dokrewnego, realizowanym w ramach projektu „Odwrócona Piramida Świadczeń” i uzyskało pozytywną opinię Prezesa AOTMiT, co stanowi podstawę do kontynuowania dalszych prac systemowych.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest przygotowanie analiz oraz rekomendacji dotyczącej zasadności objęcia świadczenia „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” katalogiem świadczeń gwarantowanych w zakresie ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, wraz z opracowaniem wyceny tego świadczenia.

Podstawa prawna i historia zlecenia:

Pismem z dnia 7 sierpnia 2025 r. (znak: DLG.781.14.2025.MK), Minister Zdrowia działając na podstawie art. 31c ust. 1 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146 z późn. zm.), zlecił Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji przygotowanie rekomendacji dotyczącej zakwalifikowania ww. świadczenia jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem wyceny dla świadczenia.

W piśmie zaznaczono, że omawiane świadczenie było jednym ze świadczeń ujętych w opracowaniu analitycznym pt. „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej” nr WS.422.10.2025 przygotowanego w ramach zlecenia Ministra Zdrowia dotyczącego zaopiniowania wykazu propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które zostały zgłoszone przez ekspertów w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń” i uzyskało pozytywną opinię AOTMiT w kwestii dalszego procesu opiniowania i potencjalnej zmiany systemowej.

W ramach zlecenia przekazana została Karta Świadczenia Opieki Zdrowotnej, przygotowana przez prof. dr hab. n. med. Urszulę Ambroziak, specjalistę endokrynolog z Katedry i Kliniki Chorób Wewnętrznych i Endokrynologii, Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

Historia korespondencji

Eksperci kliniczni: W toku prac analitycznych wystąpiono do siedmiu ekspertów klinicznych celem pozyskania informacji niezbędnych do realizacji zlecenia:

- Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. Marek Ruchała (otrzymano odpowiedź dnia 08.09.2025 r.),
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski,
- Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii (woj. małopolskie) – dr hab. n. med. prof. UJ Aleksandra Gilis-Januszewska,
- Konsultant Wojewódzki w dziedzinie endokrynologii (woj. podkarpackie) – dr n. med. Mariusz Partyka,
- [REDACTED],
- [REDACTED],
- [REDACTED].

Prezes NFZ: W trakcie prac analitycznych w dniu 27 sierpnia 2025 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z prośbą o opinię. Prezes NFZ przekazał opinię pismem znak: NFZ-DSOZ-SAOS.421.5.2025 z dnia 25.09.2025 r.

4. Problem decyzyjny

Przedmiotem niniejszego opracowania analitycznego jest ocena zasadności zakwalifikowania świadczenia opieki zdrowotnej pn. „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej wraz z opracowaniem wyceny dla świadczenia, które zostanie przekazane w oddzielnej korespondencji (znak: DAiR.543.14.2025).

W ramach prowadzonych prac analitycznych zrealizowano następujące działania:

- analizę problemu decyzyjnego,
- przegląd danych dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa w zakresie przedmiotowego świadczenia,
- przegląd aktualnych wytycznych praktyki klinicznej,
- przegląd i analizę rekomendacji i rozwiązań refundacyjnych w innych krajach,
- przegląd dostępnych analiz ekonomicznych,
- ocenę wpływu wprowadzenia świadczenia do wykazu świadczeń gwarantowanych na budżet płatnika publicznego,
- konsultacje eksperckie w zakresie zasadności kwalifikacji przedmiotowego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego.

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Nadnercza to narządy dokrewne składające się z kory oraz rdzenia nadnerczy. Zewnętrzna warstwa, czyli kora nadnerczy odpowiada za syntezę hormonów steroidowych, w tym glikokortykosteroidów (np. kortyzol) oraz mineralokortykosteroidów (m.in. aldosteron, dehydroepiandrosteron androgenowy). Glikokortykosteroidy odgrywają istotną rolę w regulacji metabolizmu węglowodanów, białek oraz lipidów. Mineralokortykosteroidy są kluczowe dla utrzymania równowagi elektrolitowej (sodu i potasu) oraz homeostazy wodno-elektrolitowej. Glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy są kluczowe dla prawidłowego funkcjonowania organizmu. Wewnętrzna warstwa, czyli rdzeń nadnerczy wytwarza katecholaminy (dopamina, adrenalina, noradrenalina) [5].

Wyróżnia się następujące typy guzów nadnerczy [6]:

- gruczolaki – łagodne zmiany nowotworowe lub nienowotworowe niewykazujące zwykle tendencji do rozprzestrzeniania się poza nadnercza;
- guz chromochłonny (ang. *pheochromocytoma*) – nowotwór wywodzący się z komórek chromochłonnych rdzenia nadnerczy, który może mieć charakter łagodny lub złośliwy. Jednak w większości przypadków to guzy niezłośliwe ograniczone do nadnerczy (nie rozprzestrzeniające się na inne części ciała);
- rak kory nadnerczy (ang. *adrenocortical carcinoma*, ACC).

Rak kory nadnerczy (ICD-10: C74 Nowotwór złośliwy nadnerczy) to rzadki nowotwór złośliwy pochodzenia nabłonkowego wywodzący się z kory nadnerczy o dużej skłonności do inwazji miejscowej i przerzutów odległych. Choroba rozpoznawana jest zwykle na podstawie występujących objawów, do których w 30–40% przypadków należą objawy nadmiaru hormonów kory nadnerczy, najczęściej kortyzolu (zespół Cushinga), rzadziej androgenów, a najrzadziej mineralokortykoidów. Szacuje się, że ok. 3/4 raków nadnercza jest hormonalnie czynnych, choć nie zawsze dają objawy kliniczne. W przypadku guzów nieczynnych hormonalnie przeważają objawy masy guza (ból, objawy gastryczne, inne). Rak kory nadnerczy najczęściej jest zmianą jednostronną. Stwierdzenie obustronnych zmian, zwłaszcza u chorych z chorobą nowotworową, może przemawiać za przerzutami odległymi do nadnerczy. Większość przypadków raka kory nadnerczy to guzy sporadyczne, aczkolwiek 5–10% przypadków wiąże się z występowaniem mutacji w linii zarodkowej (np. w zespole Li-Fraumeni)

⁵ Źródło internetowe: Torti JF, Correa R. Adrenocortical Cancer. [Updated 2023 Aug 7]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/>, dostęp: 22.08.2025

⁶ Źródło internetowe: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11>, dostęp: 22.08.2025

[7,8,9]. W przypadku tego nowotworu stwierdzono mutacje genu supresorowego TP53, genów hMSH2 i hMLH1 oraz genu β -kateniny.

Etiologia i patogeneza

Większość przypadków raka nadnerczy wydaje się sporadyczna, jednak niektóre zostały opisane jako składnik dziedzicznych zespołów nowotworowych [10,11,12]:

- Zespół Li-Fraumeni – rzadkie schorzenie, którego przyczyną jest najczęściej defekt genu TP53. Osoby z tym zespołem mają wysokie ryzyko wystąpienia kilku rodzajów nowotworów, w tym raka piersi, kości, mózgu i kory nadnerczy,
- Zespół Beckwitha-Wiedemanna – rzadki zespół wad wrodzonych związany z nieprawidłowościami w genie 11p15 charakteryzujący się m.in. nadmiernym wzrostem, przerostem języka, przepukliną pępowinową oraz hipoglikemią w okresie noworodkowym,
- Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (ang. *multiple endocrine neoplasia*, MEN1) – zespół spowodowany mutacją germinálną genu MEN1, w którym nadczynności przytarczyc towarzyszy występowanie guzów innych gruczołów wydzielania wewnętrznego, najczęściej nowotworów neuroendokrynnych trzustki lub gruczolaków przysadki. U ok. 1/3 osób do 1/2 osób z tym schorzeniem rozwijają również guzy nadnerczy, w większości gruczolaki nadnerczy (guzy łagodne) nie powodujące zazwyczaj żadnych objawów,
- Rodzinna polipowatość gruczolakowata (ang. *familial adenomatous polyposis*, FAP) – schorzenie genetyczne spowodowane defektami w genie APC powodujące rozwój polipów gruczolakowatych w jelicie grubym, które najczęściej prowadzą do powstania raka okrężnicy. FAP zwiększa również ryzyko wystąpienia innych nowotworów m.in. raka nadnerczy. Mimo to większość guzów nadnerczy u pacjentów z FAP to łagodne gruczolaki,
- Zespół Lyncha lub dziedziczny rak jelita grubego niezwiązany z polipowatością (ang. *hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC) – dziedziczne zaburzenie genetyczne, które zwiększa ryzyko raka jelita grubego, żołądka i niektórych innych nowotworów (w tym raka kory nadnerczy). W większości przypadków zaburzenie to jest spowodowane defektem genu MLH1 lub MSH2.

O ile mechanizmy molekularne odpowiedzialne za rozwój raka kory nadnerczy w przebiegu wyżej wymienionych zespołów dziedzicznych zostały stosunkowo dobrze poznane, o tyle molekularna patogeneza sporadycznych przypadków tego nowotworu wciąż pozostaje w dużej mierze niejasna [13].

Diagnostyka

W przypadku podejrzenia raka nadnerczy przeprowadzany jest dokładny wywiad lekarski oraz badanie fizykalne w celu wykluczenia objawów guza chromochłonnego nadnerczy, hiperaldosteronizmu, hiperandrogenizmu i zespołu Cushinga. Ponadto celem potwierdzenia obecności guza wykonuje się [5,12, 14, 16]:

- badania krwi i moczu – ocena poziomu hormonów płciowych (kortyzol, aldosteron, androgeny, estrogeny) istotna dla ustalenia, czy u pacjenta występuje czynnościowy (aktywny hormonalnie) guz nadnerczy,

⁷ Źródło internetowe: <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.11.6.>, dostęp: 21.08.2025

⁸ Źródło internetowe: <https://onkologia.org.pl/pl/nowotwor-kory-nadnerczy-czym-jest>, dostęp: 21.08.2025

⁹ Źródło internetowe: Handkiewicz-Junak D. i wsp. Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma. *Endokrynol. Pol.* 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677

¹⁰ Źródło internetowe: Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5367-84. doi: 10.1210/jc.2002-021069. PMID: 12466322., dostęp: 25.08.2025

¹¹ Źródło internetowe: Sidhu S, Sywak M, Robinson B, Delbridge L. Adrenocortical cancer: recent clinical and molecular advances. *Curr Opin Oncol.* 2004 Jan;16(1):13-8. doi: 10.1097/00001622-200401000-00004. PMID: 14685087., dostęp: 25.08.2025

¹² Źródło internetowe: <https://www.cancer.org/cancer/types/adrenal-cancer/causes-risks-prevention/what-causes.html>, dostęp: 22.08.2025

¹³ Źródło internetowe: Sidhu S, Marsh DJ, Theodosopoulos G, Philips J, Bambach CP, Campbell P, Magarey CJ, Russell CF, Schulte KM, Röher HD, Delbridge L, Robinson BG. Comparative genomic hybridization analysis of adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Jul;87(7):3467-74. doi: 10.1210/jcem.87.7.8697. PMID: 12107267., dostęp: 25.08.2025

¹⁴ Źródło internetowe: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/adrenal-gland-cancer/adrenal-cortical-cancer/diagnosing>, dostęp: 25.08.2025

- TK (ang. *computed tomography*, CT) – badanie obrazowe umożliwiające potwierdzenie lokalizacji guza, ewentualnych przerzutów do węzłów chłonnych lub innych narządów oraz podjęcie decyzji o możliwości zastosowania interwencji chirurgicznej,
- rezonans magnetyczny (ang. *magnetic resonance imaging*, MRI) – badanie MRI umożliwia odróżnienie raka nadnerczy od guzów łagodnych. U osób z podejrzeniem guza nadnerczy można wykonać MRI mózgu w celu zbadania przysadki mózgowej, ponieważ guzy przysadki mózgowej mogą powodować objawy podobne do guza nadnerczy,
- PET-CT – zastosowanie PET może być pomocne w określeniu stopnia złośliwości guza i potencjalnych przerzutów,
- biopsję – nie jest przeważnie konieczna do rozpoznania raka nadnerczy (bardziej przydatne diagnostycznie są wyniki badań obrazowych, krwi oraz moczu). U pacjenta z rakiem nadnerczy wykonywana zasadniczo w przypadku stwierdzenia guzów (przerzutów) poza nadnerczami oraz w przypadku konieczności stwierdzenia, czy są one spowodowane rakiem nadnerczy czy też innym nowotworem lub chorobą.

Decydujące znaczenie z perspektywy kryteriów rozpoznania raka nadnerczy mają badania obrazowe, na podstawie których podejmuje się decyzję o konieczności leczenia operacyjnego. Badania obrazowe umożliwiają ocenę wielkości, zakresu lokalnej inwazji, zajęcia węzłów chłonnych i występowania przerzutów raka nadnercza, są niezbędne do określenia stopnia jego zaawansowania. Podejrzenie raka nadnercza stanowi przeciwwskazanie do biopsji guza nadnercza. O ostatecznym rozpoznaniu decyduje wynik badania histologicznego po operacyjnym usunięciu guza lub, w przypadku pacjentów z nieresekcyjnym guzem, z materiału pobranego metodą biopsji gruboigłowej lub chirurgicznej (pozwala jednoznacznie rozpoznać raka nadnercza lub przerzut innego nowotworu do nadnerczy) [37].

Podstawowym narzędziem do oceny guzów kory nadnercza z podejrzeniem ACC jest skala Weissa, w którym ocenia się 9 parametrów mikroskopowych w preparatach barwionych hematoksyliną i eozyną. Każdy oceniany parametr jest punktowany (1 punkt za obecność) [3]:

- Stopień jądrowy (III lub IV stopień wg Fuhrman),
- Mitozy > 5 mitoz/50 HPF (duże pole widzenia, ang. *high power fields*),
- Atypowe mitozy,
- Komórki jasne < 25%,
- Rozlana architektura (> 33% powierzchni),
- Zlewna martwica,
- Inwazja naczyń żylnych,
- Inwazja sinusoid,
- Inwazja torebki.

Jeśli oceniany guz uzyska ≥ 3 punktów, uznawany jest za raka kory nadnerczy.

Szczegółowy opis skali Weissa zamieszczono w Załączniku do niniejszego raportu.

Profilaktyka

Z uwagi na rzadkie występowanie raka nadnerczy nie są jeszcze znane sposoby na jego zapobieganie. W celu zmniejszenia ryzyka zachorowania na raka należy zawsze przestrzegać ogólnych zaleceń, takich jak unikanie palenia oraz unikanie narażenia na substancje chemiczne powodujące raka. Warto rozważyć wykonanie badań genetycznych, jeśli w rodzinie występował rak nadnerczy lub nowotwory pokrewne.

Objawy kliniczne, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

W obrazie klinicznym raka nadnerczy można wyróżnić 2 kategorie objawów. Około połowy pacjentów zgłasza objawy nadmiaru hormonów produkowanych przez guz. Z kolei u drugiej połowy pacjentów niespecyficzne objawy są spowodowane przez wzrost guza. U ok. 1/3 pacjentów diagnoza stawiana jest przypadkowo podczas badań obrazowych wykonywanych w związku z innymi schorzeniami.

- Objawy spowodowane produkcją androgenów lub estrogenów:

- u dzieci najczęściej powodowane przez androgeny (hormony typu męskiego) wydzielane przez guz m.in. nadmierne owłosienie twarzy i ciała;
 - w przypadku, gdy guz wydziela hormony estrogeny (hormony żeńskie) u dziewcząt dochodzi do rozpoczęcia wcześniejszego dojrzewania (rozwój piersi, rozpoczęcie miesiączki), guzy produkujące estrogeny mogą również powodować powiększenie piersi u chłopców;
 - objawy wysokiego poziomu hormonów płciowych są mniej zauważalne u dorosłych z racji przebytego już okresu dojrzewania. Kobiety z guzami produkującymi estrogeny oraz mężczyźni z guzami produkującymi androgeny zwykle nie odczuwają żadnych objawów związanych z hormonami, dopóki wielkość guza nie osiągnie rozmiaru powodującego uciskanie pobliskich narządów. Objawy są łatwiejsze do zauważenia, jeśli guz wytwarza hormon występujący zwykle u płci przeciwnej (powiększone, tklive piersi, problemy seksualne: zaburzenia erekcji, utrata popędu płciowego u mężczyzn; nadmierne owłosienie na twarzy i ciele, cofająca się linia włosów, nieregularne miesiączki i obniżenie głosu u kobiet).
- Objawy spowodowane produkcją kortyzolu:
- nadmierny poziom kortyzolu powoduje występowanie objawów zespołu Cushinga (m.in. otyłość typu centralnego z charakterystycznym otluszczeniem twarzy, karku („byczy kark”) i tułowia, twarz zaokrąglona („księżycowata”), różnie nasilone objawy hiperandrogenizmu (trądzik, hirsutyzm), nadciśnienie tętnicze (u większości chorych, przeważnie łagodne lub umiarkowane), hiperpigmentacja skóry, obrzęk kończyn dolnych),
 - zespół Cushinga może być spowodowany rakiem nadnerczy lub gruczolakiem nadnerczy, który wytwarza wysoki poziom kortyzolu i/lub pokrewnych hormonów – możliwe są również inne przyczyny.
- Objawy spowodowane produkcją aldosteronu:
- wysokie ciśnienie krwi, osłabienie, skurcze mięśni, niski poziom potasu we krwi;
- Objawy spowodowane objawami uciskowymi raka nadnerczy na pobliskie narządy:
- ból w okolicy guza,
 - uczucia pełności w jamie brzusznej,
 - problemy z jedzeniem na skutek szybkiego uczucia sytości.

Przeżywalność w przypadku raka kory nadnerczy jest niska. Pięcioletnie przeżycie szacuje się na ok. 45–60% w przypadku choroby we wczesnym stadium i 10–25% w przypadku choroby w stadium zaawansowanym. Mediana przeżycia w przypadku choroby przerzutowej (stadium IV) w momencie rozpoznania wynosi mniej niż rok. Warto nadmienić, że jedynie około 30% przypadków raka nadnerczy jest uleczalnych we wczesnych stadiach, co dodatkowo wskazuje na ogólnie niekorzystne rokowanie w przypadku tego nowotworu [5,12,14,16]

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność na raka kory nadnerczy w Polsce, podobnie jak w innych krajach, wynosi ok. 1/1 000 000 osób. Choroba cechuje się bimodalną zależnością od wieku, tj. występowaniem dwóch wyraźnych szczytów zachorowań w różnych przedziałach wiekowych – przed 5. rokiem życia oraz w wieku 60-69 lat [9,15]. Ogólny poziom agresywności i tempo postępu choroby są szybsze w populacji dorosłych, niż u dzieci [16]. Kobiety wydają się być bardziej narażone na rozwój tego nowotworu niż mężczyźni [12].

Aktualne postępowanie medyczne

Zalecanym leczeniem raka nadnerczy jest resekcja radykalna, czyli usunięcie guza i przerzutów w możliwym zakresie [5,7,9]. Operacje laparoskopowe lub z użyciem robota są dopuszczalną metodą leczenia operacyjnego w niskozaawansowanym raku nadnercza (bez cech naciekania okolicznych tkanek i narządów), o ile wykonywane

¹⁵ Źródło internetowe: Fassnacht M, Dekkers OM, Else T, Baudin E, Berruti A, de Krijger R, Haak HR, Mihai R, Assie G, Terzolo M. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018 Oct 1;179(4):G1-G46. doi: 10.1530/EJE-18-0608. PMID: 30299884., dostęp: 22.08.2025

¹⁶ Źródło internetowe: Lacroix A. et al., Clinical presentation and evaluation of adrenocortical tumors, UpToDate 2024

są przez chirurgów doświadczonych w operacjach tymi technikami. Leczenie operacyjne powinno być wykonywane jedynie przez chirurgów doświadczonych, nie tylko w operacjach guzów nadnerczy, lecz także w chirurgii onkologicznej [9]. Leczenie systemowe w raku nadnercza obejmuje: hamowanie czynności guzów hormonalnie czynnych, leczenie uzupełniające oraz leczenie paliatywne zaawansowanej, nieresekcyjnej choroby. Ze względu na rzadkie występowanie choroby oraz nieliczne dowody pochodzące z prospektywnych badań, jeśli tylko jest taka możliwość, pacjenci powinni być leczeni w ramach badań klinicznych [9].

Możliwie szybko po usunięciu guza stosuje się mitotan i monitoruje stężenie leku w surowicy (docelowo 14–20 mg/l). Leczenie to zaleca się w przypadku raka nadnercza w klasyfikacji ENSAT III i IV lub z wysokim wskaźnikiem proliferacji Ki-67 >10%, lub w niedoszczętnie zoperowanych guzach. U pacjentów z mniejszym ryzykiem wznowy decyzje podejmuje się indywidualnie [7]. U każdego pacjenta, u którego rozważana jest terapia uzupełniająca mitotaniem, należy ocenić wskazania do uzupełniającej radioterapii, która zmniejsza ryzyko nawrotu lokoregionalnego, jednak nie ma wpływu na przeżycie całkowite [9].

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74) w trakcie leczenia mitotaniem (brak przeciwwskazań do realizacji świadczenia). Kryteria włączenia oraz wykluczenia zaproponowane w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej (KŚOZ) są następujące:

- kryteria włączenia: potwierdzone leczenie mitotaniem,
- kryteria wykluczenia: brak leczenia mitotaniem.

Na podstawie danych z KŚOZ populację docelową oszacowano 100–150 pacjentów rocznie w Polsce.

4.2. Opis zaleceń w zakresie monitorowania proponowanej interwencji

Poniższe zalecenia zostały opracowane na podstawie wyników przeglądu zintegrowanego systemu informacji o lekach Lexidrug dostępnego na platformie UpToDate [17].

W trakcie leczenia mitotaniem zaleca się regularne monitorowanie jego stężenia terapeutycznego. Docelowe stężenie leku w surowicy krwi (referencyjny zakres terapeutyczny: 14–20 mg/l) jest zwykle osiąganę w ciągu 3 - 5 miesięcy od rozpoczęcia terapii. Zaleca się oznaczanie stężenia mitotanu co 2 tygodnie po rozpoczęciu leczenia oraz po każdej modyfikacji dawki leku. Regularne (np. co 2 miesiące) monitorowanie stężenia mitotanu należy kontynuować po przerwaniu leczenia.

W trakcie leczenia mitotaniem należy zapewnić także monitorowanie poniższych parametrów klinicznych i laboratoryjnych:

- stężenie wolnego kortyzolu oraz kortykotropiny (ACTH) – w celu uzyskania optymalnej steroidoterapii zastępczej,
- morfologia krwi oraz badania czynnościowe wątroby – przed rozpoczęciem leczenia, w trakcie miaręczkowania dawki oraz okresowo podczas terapii, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi,
- czynność nadnerczy – przez cały okres leczenia,
- status ciąży przed rozpoczęciem terapii – u pacjentek w wieku rozrodczym,
- badanie ultrasonograficzne miednicy – u kobiet przed menopauzą przed rozpoczęciem terapii oraz w regularnych odstępach czasu w trakcie leczenia,
- ocena neurologiczna i behawioralna – prowadzona w regularnych odstępach czasu,
- objawy narastającego wstrząsu, toksyczności ośrodkowego układu nerwowego (np. letarg, sedacja, zawroty głowy) lub obecność makrotorbieli jajników (np. krwawienie z pochwy, ból miednicy),
- parametry układu krzepnięcia – w tym agregometria płytek krwi indukowana ADP u pacjentów przed zabiegami stomatologicznymi lub chirurgicznymi oraz INR u pacjentów przyjmujących warfarynę; u pacjentów przyjmujących antykoagulanty w razie potrzeby należy dostosować dawkę antykoagulantu; monitorowanie przestrzegania zaleceń,

¹⁷ Źródło internetowe: <https://www.uptodate.com>; Mitotane: Drug information, UpToDate Lexidrug 2025, dostęp: 05.09.2025

- czynność tarczycy – w tym stężenie wolnej tyroksyny T4 (również w przypadku zaburzeń funkcji poznawczych).

Monitorowanie stężenia mitotanu za pomocą chromatografii gazowej z detekcją płomieniowo-jonizacyjną (ang. *gas chromatography-flame ionization assay*):

- u pacjentów dorosłych – co 4 do 8 tygodni aż do osiągnięcia stężenia docelowego leku, a następnie co 3 miesiące; kontrola poziomu wolnego kortyzolu w moczu, TSH i wolnej tyroksyny co kilka miesięcy [18],
- u pacjentów pediatrycznych (rak kory nadnerczy) – początkowe monitorowanie stężenia leku w surowicy krwi co 2-4 tygodnie do osiągnięcia wartości 10 µg/ml, a następnie co 1-2 tygodnie (nawet po osiągnięciu stężenia docelowego leku 14-20 µg/ml). Zaleca się ostrożne modyfikacje dawkowania ze względu na kumulację leku oraz wąskie okno terapeutyczne [19].

4.3. Opis proponowanego świadczenia na podstawie KŚOZ

Zakres proponowanego świadczenia

Zakres wnioskowanego świadczenia obejmuje diagnostykę laboratoryjną wykonywaną w ramach specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych – oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi (kod ICD-9: 90.59 Inne oznaczenia chemiczne i toksykologiczne) metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrometrią mas (LC-MS/MS) w celu monitorowania terapii u pacjentów leczonych mitotanem z powodu raka kory nadnerczy. Przedmiotowe świadczenie umożliwia utrzymanie stężenia terapeutycznego mitotanu (14–20 mg/l) oraz zapobiega toksyczności leku.

Komentarz analityków AOTMiT: Wskazany w KŚOZ kod ICD-9: 90.59 Inne oznaczenia chemiczne i toksykologiczne w rzeczywistości przypisany jest do innej procedury: ICD-9: 90.59 Mikroskopowe badanie krwi - inne badania mikroskopowe dotyczącej zakresu "Specjalistycznych świadczeń onkologicznych i endokrynologicznych". Dodatkowa rozbieżność w obszarze rozliczeń przedmiotowej procedury wskazana jest w otrzymanej opinii eksperckiej: „(...) w katalogu ICD-9 nie ma obecnie procedury rozliczeniowej, która mogłaby być zastosowana w takim przypadku [tj. monitorowania stężenia mitotanu w surowicy – przyp. Autorów]”.

Populacja docelowa

Populację docelową stanowią pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74) w trakcie leczenia mitotanem (brak przeciwwskazań do realizacji świadczenia). W KŚOZ zaproponowane następujące kryteria włączenia i wyłączenia:

- Kryteria włączenia: potwierdzone leczenie mitotanem.
- Kryteria wyłączenia: brak leczenia mitotanem.

Wnioskodawca oszacował łączną populację docelową w Polsce na 100-150 pacjentów rocznie.

Sposób finansowania

Dla wnioskowanego świadczenia zaproponowano finansowanie w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) lub hospitalizacji w oddziałach onkologii lub endokrynologii. Wnioskodawca proponuje dodanie świadczenia do katalogu świadczeń gwarantowanych.

Warunki realizacji świadczenia

Dla wnioskowanego świadczenia zaproponowano następujące warunki realizacji świadczenia:

- laboratorium diagnostyczne posiadające sprzęt LC-MS/MS,
- wyspecjalizowany personel analityczny,

¹⁸ Veytsman I, Nieman L, Fojo T. Management of endocrine manifestations and the use of mitotane as a chemotherapeutic agent for adrenocortical carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009 Sep 20;27(27):4619-29. doi: 10.1200/JCO.2008.17.2775. Epub 2009 Aug 10. PMID: 19667279; PMCID: PMC2754909.

¹⁹ Zancanella P, Pianovski MA, Oliveira BH, Ferman S, Piovezan GC, Lichtvan LL, Voss SZ, Stinghen ST, Calfe LG, Parise GA, Santana MH, Figueiredo BC. Mitotane associated with cisplatin, etoposide, and doxorubicin in advanced childhood adrenocortical carcinoma: mitotane monitoring and tumor regression. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Aug;28(8):513-24. doi: 10.1097/01.mph.0000212965.52759.1c. PMID: 16912591.

- współpraca z oddziałami endokrynologii/onkologii.

Aktualne i opcjonalne świadczenia

Wnioskodawca wskazał, że obecnie nie ma refundowanego oznaczenia poziomu mitotanu w Polsce. Badania wykonywane są komercyjnie lub za granicą. Brak jednoznacznych biomarkerów zastępczych dla skuteczności mitotanu.

Wpływ proponowanego rozwiązania na sytuację świadczeniobiorców, świadczeniodawców oraz płatnika

Wnioskodawca wskazał na poniższe argumenty:

- świadczeniobiorcy: poprawa skuteczności i bezpieczeństwa terapii,
- świadczeniodawcy: ułatwienie monitorowania leczenia,
- płatnik publiczny: możliwe ograniczenie kosztów hospitalizacji i leczenia powikłań.

Oszacowanie wstępnych skutków finansowych dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych

Dla wnioskowanego świadczenia wskazano następujące oszacowania:

- koszt jednego badania: 300–400 zł,
- częstotliwość: co 1–2 miesiące przez pierwsze 12 miesięcy leczenia, następnie rzadziej – co 3 miesiące,
- czas leczenia: jako leczenie adjuwantowe – 2 lata, z możliwością przedłużenia.

Wnioskodawca oszacował łączny koszt realizacji świadczenia na ok. 500 000 zł rocznie.

Proponowany skutek prawny

Wnioskodawca wskazał na konieczność aktualizacji:

- rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS,
- katalogów procedur medycznych NFZ.

4.4. Wcześniejsze oceny Agencji związane z przedmiotowym zleceniem

Omawiane świadczenie, dotyczące monitorowania stężenia mitotanu, zostało uwzględnione w opracowaniu analitycznym przygotowywanym przez AOTMiT na zlecenie Ministra Zdrowia. Dokument ten dotyczył oceny propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, które zostały zgłoszone przez ekspertów w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń” [20].

Celem przedmiotowego projektu jest przeniesienie ciężaru realizacji świadczeń z lecznictwa szpitalnego do ambulatoryjnej opieki specjalistycznej oraz podstawowej opieki zdrowotnej. Projekt ten zakłada zmianę struktury udzielanych świadczeń na rzecz trybu ambulatoryjnego, co ma na celu zwiększenie efektywności systemu ochrony zdrowia. Zamierzonym efektem wdrażanych zmian jest ograniczenie kosztów poprzez wyeliminowanie bodźców do wykonywania badań diagnostycznych i leczniczych o charakterze ambulatoryjnym w ramach świadczeń szpitalnych. Jednocześnie ma na celu poprawę dostępności do świadczeń opieki zdrowotnej i polepszenie sytuacji pacjentów należących do grup szczególnie wrażliwych.

Przy przedmiotowym zleceniu przekazano wykaz 52 świadczeń zdrowotnych dedykowanych diagnostyce i leczeniu chorób układu dokrewnego u dzieci i osób dorosłych na poziomie AOS ze wskazaniem proponowanego pakietu świadczeń obejmujących m.in. monitorowanie stężenia mitotanu. Minister Zdrowia zwrócił się z prośbą o wskazanie, które spośród świadczeń ujętych w przekazanym wykazie powinny zostać uwzględnione w procesie dalszego opiniowania i ewentualnej zmiany systemowej, a które z nich nie powinny stanowić przedmiotu wspólnych dalszych prac nad stworzeniem warunków organizacyjno-prawnych umożliwiających realizację założeń projektu „Odwrócona Piramida Świadczeń”.

W oparciu o wyniki analizy rekomendacji zawartych w wytycznych postępowania diagnostyczno-terapeutycznego oraz aktualnej dostępności świadczeń gwarantowanych w zakresie chorób układu dokrewnego, a także zasad ich finansowania ze środków publicznych, przedstawiono propozycję dotyczącą zasadności uwzględnienia m.in. świadczenia zdrowotnego pn. „Monitorowanie stężenia mitotanu” w dalszym procesie opiniowania i potencjalnej

zmiany systemowej w ramach OPŚ w kontekście zakwalifikowania przedmiotowego świadczenia do wykazów świadczeń gwarantowanych z zakresu AOS [20,21].

4.5. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych

Aktualnie wnioskowane świadczenie nie znajduje się w wykazie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i nie jest finansowane ze środków publicznych.

W Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (Dz.U. 2016 r. poz. 357 z późn. zm.), w załączniku nr 4 znajduje się wykaz świadczeń gwarantowanych w przypadku chemioterapii oraz warunki ich realizacji, co zostało przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 1. Warunki realizacji świadczenia – podanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym

Nazwa świadczenia gwarantowanego	Warunki realizacji świadczenia	
Podanie chemioterapii w trybie ambulatoryjnym	Personel	1. Lekarze: 1) równoważnik 1 etatu: lekarz specjalista w dziedzinie chorób płuc – w zakresie leczenia nowotworów płuc lub lekarz specjalista w dziedzinie urologii – w zakresie leczenia nowotworów układu moczowo-płciowego, lub lekarz specjalista w dziedzinie endokrynologii – w zakresie guzów neuroendokrynnych, lub lekarz specjalista w dziedzinie ginekologii onkologicznej – w zakresie leczenia nowotworów narządów płciowych kobiecych lub 2) równoważnik 1 etatu: lekarz specjalista w dziedzinie radioterapii lub radioterapii onkologicznej, lub chirurgii onkologicznej – w zakresie leczenia skojarzonego, tzn. jednoczesnej chemioradioterapii lub w połączeniu chemioterapii i leczenia operacyjnego – pod warunkiem zapewnienia stałego konsultanta – specjalisty onkologii klinicznej, lub 3) równoważnik 1 etatu: lekarz specjalista w dziedzinie onkologii klinicznej lub lekarz specjalista w dziedzinie chemioterapii nowotworów, lub lekarz specjalista w dziedzinie hematologii, lub lekarz specjalista w dziedzinie hematologii i onkologii dziecięcej. 2. Pielęgniarka przeszkolona w zakresie podawania cytostatyków.
	Dostępność	Dostęp do: 1) badań laboratoryjnych i mikrobiologicznych wykonywanych w medycznym laboratorium diagnostycznym, w tym markerów nowotworowych; 2) RTG; 3) USG.
	Pozostałe wymagania	1) zapewnienie stosowania leków z apteki szpitalnej; 2) zapewnienie pobrania materiału do badań z oceną cytologiczną lub histopatologiczną

W Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 132/2024/DSOZ z dnia 31 grudnia 2024 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna, nie wskazano dedykowanego produktu rozliczeniowego w zakresie oznaczania stężenia mitotanu w leczeniu nowotworu kory nadnerczy oraz monitorowania stężenia tego leku.

Jednocześnie w Zarządzeniu Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia w Katalogu świadczeń wspomagających, stanowiącym Załącznik nr 1j, znajduje się świadczenie, które łączy się z leczeniem nowotworów w warunkach ambulatoryjnych. Szczegóły dotyczące tego świadczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

²⁰ Raport „Analiza propozycji nowych świadczeń dotyczących diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej - opracowanie analityczne na potrzeby Ministra Zdrowia w projekcie: „Odwrócona Piramida Świadczeń”, WS.422.10.2025

²¹ Odpowiedź Prezesa AOTMiT z dn. 20 czerwca 2025 r. (znak: WS.422.10.2025.ES) dotyczące zaopiniowania wykazu propozycji nowych świadczeń w zakresie diagnostyki i leczenia chorób układu dokrewnego w ramach ambulatoryjnej opieki specjalistycznej, zgłoszonych przez ekspertów w toku prac nad projektem pn. „Odwrócona Piramida Świadczeń”

Tabela 2 Katalog świadczeń wspomagających – okresowa ocena skuteczności chemioterapii

Świadczenie				Specjalności medyczne	Warunki udzielania świadczeń	Uwagi
Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Cena [PLN]			
5.08.05.0000008	Okresowa ocena skuteczności chemioterapii	270,40	489,42*	• Choroby płuc • Endokrynologia • Hematologia • Onkologia i hematologia dziecięca • Onkologia kliniczna • Pediatria • Urologia • Ginekologia onkologiczna • Radiologia onkologiczna • Transplantologia kliniczna	Tryb ambulatoryjny	1. Zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia 2. Nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące 3. Nie można łączyć z świadczeniami z zakresu badania genetyczne z katalogu zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie

*średnia cena punktu: 1,81 zł

Zgodnie z załącznikiem nr 3 do Zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2025/DGL z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia zasady realizacji świadczenia „Okresowa ocena skuteczności chemioterapii” są następujące:

- świadczeniodawca posiada i realizuje umowę o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w zakresie chemioterapia w trybie ambulatoryjnym;
- świadczenie może być realizowane wyłącznie w trybie ambulatoryjnym;
- realizacja świadczenia polega na wykonaniu pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych dostosowanych do leczenia i monitorowania skuteczności terapii danego typu nowotworu w określonej lokalizacji;
- świadczeniodawca zobowiązany jest prowadzić „Indywidualną Kartę Leczenia Chorego”, której wzór określa załącznik nr 4 do zarządzenia, która dołączona jest do indywidualnej dokumentacji medycznej pacjenta;
- świadczenie wykonywane i rozliczane jest nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące.

W ww. załączniku nr 3 zostały również określone zasady finansowania analizowanego świadczenia:

- świadczenie może być rozliczane: raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego;
- świadczenie jest rozliczane proporcjonalnie do czasu trwania leczenia danego pacjenta w ramach umowy o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

Dodatkowo, w Katalogu leków refundowanych stosowanych w chemioterapii, stanowiącym Załącznik nr 1n do ww. Zarządzenia Prezesa NFZ wydzielono część A zawierającą listę leków podstawowych (zgodnie z obwieszczeniem refundacyjnym Ministra Zdrowia), w której znajduje się lek omawiany w niniejszym opracowaniu, stosowany w terapii raka kory nadnerczy. Szczegóły w zakresie tego zagadnienia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Leki podstawowe refundowane przy stosowaniu w chemioterapii

Kod substancji czynnej	Nazwa substancji czynnej	Droga podania	Wielkość	Jednostka	Waga punktowa jednostki leku PL [pkt] [1 pkt =1 PLN]	Kod GTIN lub inny kod jednoznacznie identyfikujący produkt	Nazwa, postać i dawka leku
5.08.10.0000045	Mitotanium	p.o.	1	mg	1	05909990335237	Lysodren, tabl., 500 mg

5. Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

5.1. Metodyka przeglądu systematycznego

W ramach oceny skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący stosowania mitotanu wraz z monitorowaniem jego poziomu w surowicy krwi (w stężeniu 14–20mg/l). Wyniki odnalezonego badania są spójne z przyjętymi kryteriami, które opisano poniżej w tabeli selekcji badań.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie schematu PICO:

Tabela 4. Kryteria selekcji badań

Kategoria	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy (kod ICD-10: C74)	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	Stosowanie mitotanu: - wraz z monitorowaniem stężenia mitotanu w surowicy krwi, lub - utrzymywaniem stężenia na niezmiennym poziomie znajdującym się w stężeniu terapeutycznym w przedziale 14–20 mg/l	Z analizy wyłączano badania, w których nie monitorowano stężenia mitotanu lub nie utrzymywano go na niezmiennym poziomie.
Komparator	Stosowanie mitotanu: - bez monitorowania stężenia mitotanu w surowicy krwi, lub - utrzymywania stężenia na niezmiennym poziomie znajdującym się poza przedziałem w stężeniu terapeutycznym 14–20 mg/l	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe	Punkty końcowe dot. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania interwencji w analizowanej populacji pacjentów.	Inne niż określone w kryterium włączenia
Rodzaj badań	Badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności. Gdyby nie odnaleziono badań komparatywnych z wnioskowaniem o skuteczności i bezpieczeństwie, do analizy zostałyby włączone prospektywne badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej. Gdyby nie odnaleziono badań obserwacyjnych do analizy zostałyby włączone inne badania oraz opisy serii przypadków. W przypadku nieodnalezienia badań porównawczych, do analizy zostałyby włączone badania jednoramienne z analizą w podgrupach. Włączono publikacje pełnotekstowe dostępne w języku polskim lub angielskim.	Nie włączano publikacji dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów konferencyjnych.

5.2. Wyniki przeglądu systematycznego

W celu odnalezienia badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania terapii mitotanem u pacjentów leczonych z powodu raka kory nadnerczy (w stężeniu 14–20 mg/l), w dniu 4.09.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach medycznych: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz Cochrane. Szczegółowe strategie wyszukiwania zostały przedstawione w rozdziale Załączniki. Proces selekcji publikacji został przeprowadzony niezależnie przez dwóch analityków, a wszelkie rozbieżności były rozstrzygane drogą konsensusu, zgodnie z obowiązującymi standardami metodologicznymi. Przegląd systematyczny został przeprowadzony z użyciem aplikacji Catchii²².

W ramach wyszukiwania nie odnaleziono badań porównujących leczenie mitotanem z monitorowaniem stężenia leku vs. leczenie mitotanem bez monitorowania stężenia leku.

Do analizy włączone zostało jedno badanie retrospektywne Wängberg 2010, w którym badano przeżycie w raku kory nadnerczy przy aktywnym leczeniu chirurgicznym, przy regularnym monitorowaniu poziomu mitotanu

²² Halman A. et al., Catchii: Empowering literature review screening in healthcare, Research Synthesis Methods, Volume 15, Issue 1, January 2024, Pages 157-165

techniką chromatografii gazowej z detektorem wychwyty elektronów z osocza krwi. Szczegółowa charakterystyka znajduje się w Załączniku. Wyniki z ww. badania są następujące:

1) **zgodność z leczeniem mitotanem** (*ang. compliance with mitotane treatment*)

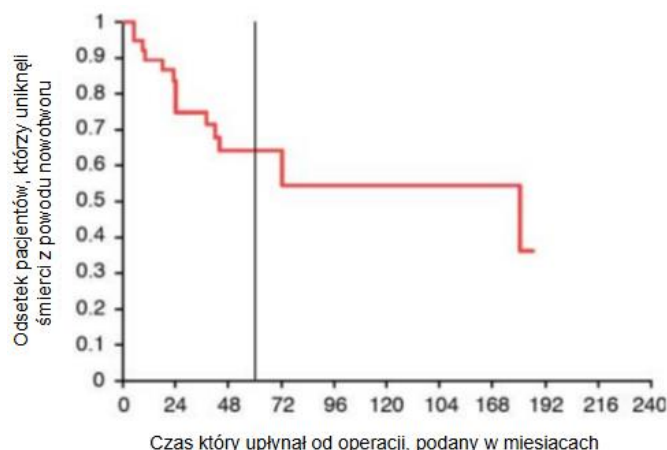
- 24 pacjentów osiągnęło w terapii poziom mitotanu >14 mg/l (uznawany za terapeutyczny),
- 13 pacjentów otrzymywało mitotan w dawce <14 mg/l, przez złe reakcje organizmu na wyższe stężenie leku,
- 5 pacjentów doświadczyło silnej reakcji i przez poważne skutki uboczne (nudności n=5, objawy ośrodkowego układu nerwowego n=3 i wysypka n=1), całkowicie przestano podawanie mitotanu.
- 6 pacjentów odmówiło przyjmowanie mitotanu z powodu podeszłego wieku lub poważnej współistniejącej choroby.

Analizując dane z przebiegu leczenia, większość pacjentów (65%) dobrze tolerowało terapię mitotanem (w rekomendowanym przedziale 14–20 mg/l), a monitorowanie poziomu leku pozwoliło na jego dostosowanie i ograniczenie działań niepożądanych. U części pacjentów konieczne było jednak przerwanie terapii.

2) **szacowane przeżycie** (*ang. estimated survival*)

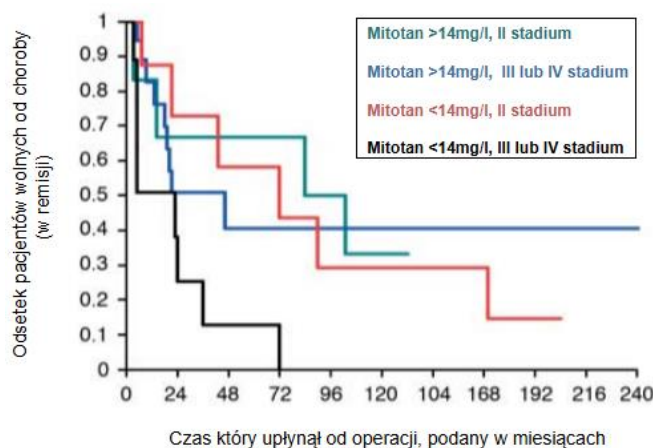
Po 5 latach od leczenia:

- 64,1% pacjentów nie zmarło z powodu raka kory nadnerczy (przeżycie specyficzne dla choroby) (rys. 1).



Rysunek 1 Analiza Kaplan-Meiera dotycząca pięcioletniego przeżycia specyficznego dla choroby

- 52,0% pacjentów uniknęło zgonu, niezależnie od potencjalnej przyczyny śmierci (przeżycie ogólne) (rys. 2).



Rysunek 2 Analiza Kaplan-Meiera dotycząca pięcioletniego przeżycia ogólnego

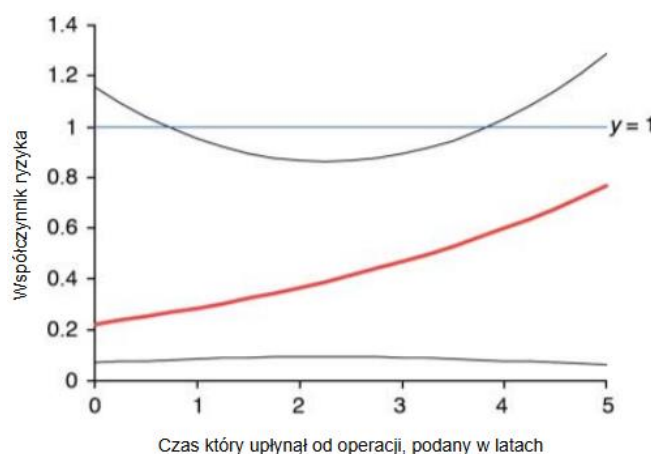
Wyniki z badania wskazują na skuteczność mitotanu, jednak głównie w zaawansowanych stadiach nowotworu. W niskim stadium (II) przeżycie było wysokie niezależnie od dawki leku, co sugeruje, że sama operacja może być wystarczająca:

- >14mg/l mitotanu: 80% przeżycia 5-letniego;
- <14mg/l mitotanu: 87,5% przeżycia 5-letniego.

W przypadku zaś pacjentów w zaawansowanym stadium nowotworu (III/IV) wyniki wskazują na korzyść leczenia mitotanem w rekomendowanym przedziale stężenia terapeutycznego leku w wielkości 14-20 mg/l i monitorowania przebiegu leczenia:

- >14mg/l mitotanu: 64% przeżycia 5-letniego;
- <14mg/l mitotanu: 28,6% przeżycia 5-letniego.

3) zagrożenie śmiercią z powodu raka kory nadnerczy (*ang. hazard of dying from ACC*)



Rysunek 3 Współczynnik ryzyka zgonu z powodu choroby nowotworowej po operacji w latach

Na wykresie powyżej przedstawiono, jak zmieniało się ryzyko zgonu z powodu raka kory nadnerczy po operacji:

- czerwona linia pokazuje względne ryzyko zgonu u pacjentów, którzy mieli wysoki poziom mitotanu (>14 mg/l), w porównaniu do wszystkich pozostałych pacjentów (w tym tych, którzy nie otrzymywali mitotanu),
- dwie czarne linie to 95% przedział ufności, czyli zakres, w którym z dużym prawdopodobieństwem znajduje się rzeczywiste ryzyko,
- niebieska linia pozioma ($y = 1$) oznacza brak wpływu leczenia – jeśli czerwona linia znajduje się poniżej niej, oznacza to, że mitotan zmniejsza ryzyko zgonu.

Tabela 5 Ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej badane za pomocą regresji Poissona

Zmienna	β	S.E.M.	P value	HR	95% CI
Constant	1,9816	0,6591	-	-	-
Czas od operacji (lata)	0,2726	0,1761	0,1217	0,76	0,54–1,08
Stadium III lub IV	0,9206	0,6028	0,1267	2,51	0,77–8,18
Mitotan >14	1,4002	0,7124	0,0494	0,25	0,06–1,00
Mitotan >14 x czas	0,2536	0,1920	0,1867	1,29	0,88–1,88

Czas od operacji nie wpływał znacząco na współczynnik ryzyka, ale był ponad dwukrotnie wyższy w przypadku pacjentów z guzami w wysokim stadium zaawansowania. Wysokie poziomy mitotanu były związane ze znacząco zmniejszonym HR ($P < 0,049$).

Gdy współczynnik ryzyka zgonu z powodu ACC porównano w czasie między pacjentami z wysokimi poziomem mitotanu (>14 mg/l) w porównaniu z pacjentami z niższą dawką lub bez mitotanu, krzywa silnie wskazywała na pozytywny wpływ mitotanu na przeżycie od 8 miesięcy do 4 lat po pierwotnej operacji.

Analizując wykres i informacje powyżej, między 8. miesiącem a 4. rokiem po operacji, ryzyko zgonu z powodu choroby nowotworowej było istotnie niższe u pacjentów przyjmujących wysoki poziom mitotanu (>14mg/l), co wskazuje na korzystny wpływ monitorowania leczenia w tym okresie.

6. Rekomendacje oraz wytyczne praktyki klinicznej

W dniu 2.09.2025 r. przeprowadzono wyszukiwanie wolnotekstowe oraz przegląd rekomendacji oraz wytycznych praktyki klinicznej dotyczących monitorowania stężenia mitotanu podczas leczenia raka kory nadnerczy w ogólnodostępnej wyszukiwarce internetowej (<https://www.google.com>) za pomocą odpowiednich słów kluczowych: *adrenocortical carcinoma guidelines*, *adrenocortical carcinoma recommendations*, *adrenal cortex cancer guidelines*, *adrenal cortex cancer recommendations*.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono i włączono do analizy siedem następujących dokumentów z lat 2018–2025:

- pięć publikacji będącymi wytycznymi praktyki klinicznej – NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024 (wskazane również w KŚOZ), ESMO 2020, ESE 2018, SIOPE;
- jeden konsensus ekspercki – Riedmeier 2024;
- jeden przewodnik praktyczny dla klinicystów – Fassnacht 2025.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie włączonych do analizy dokumentów zawierających rekomendacje kliniczne.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej wskazują na to, iż:

- **należy monitorować stężenie mitotanu w surowicy krwi** (NCCN 2025; Fassnacht 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, ESE 2018, SIOPE):
 - co 6–9 tygodni (Fassnacht 2025);
 - co 2–4 tygodnie aż do osiągnięcia ustabilizowanego stanu (Riedmeier 2024);
 - raz w miesiącu (SIOPE);
- należy rozważyć stosowanie mitotanu we wczesnych stadium nowotworu (NCCN 2025);
- zaleca się adjuwantowe leczenie mitotanem po leczeniu operacyjnym (Fassnacht 2025, Handkiewicz-Junak 2024) lub u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu (ESMO 2020, ESE 2018);
- zaleca się stosowanie mitotanu u wszystkich pacjentów z zaawansowanym ACC (Riedmeier 2024);
- docelowe stężenie terapeutyczne powinno zawierać się w przedziale 14–20 mg/l (NCCN 2025, Handkiewicz-Junak 2024, Riedmeier 2024, SIOPE) lub osiągnąć poziom powyżej 14 mg/l (Fassnacht 2025, ESE 2018).

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wytyczne kliniczne dotyczące monitorowania stężenia mitotanu w leczenia raka kory nadnerczy

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
NCCN 2025 National Comprehensive Cancer Network USA <u>Metodyka:</u> przegląd systematyczny i konsensus ekspercki <u>Źródło finansowania:</u> b.d.	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynnych i guzów nadnerczy W przypadku zlokalizowanego guza nadnerczy należy rozważyć adjuwantową terapię mitotanem (siła zalecenia: 2A). Należy monitorować stężenie mitotanu we krwi. Niektóre instytucje zalecają docelowe poziomy 14-20 mg/l , jeśli jest tolerowany. Mitotan może przynieść większe korzyści w kontrolowaniu objawów hormonalnych niż w kontrolowaniu objawów nowotworu. <u>Siła zaleceń:</u> 2A – Zalecenia oparte na dowodach niższej jakości, co do których osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu panelu ekspertów
Fassnacht 2025 Niemcy / Włochy <u>Metodyka:</u> opinie eksperckie <u>Źródło finansowania:</u> Deutsche	Przewodnik dla klinicystów dotyczący leczenia raka kory nadnerczy Zaleca się pooperacyjne adjuwantowe leczenie mitotanem u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem sytuacji, gdy postrzegane ryzyko nawrotu jest niskie. Dostosowanie dawki zależy głównie od przestrzegania zaleceń przez pacjenta i monitorowania stężenia mitotanu w osoczu mającego na celu osiągnięcie stężeń wyższych niż 14 mg/l . Zaleca się podawanie mitotanu przez co najmniej 2 lata, kiedy to występuje większość nawrotów. Później, mitotan może być kontynuowany przez okres do 5 lat u pacjentów z u pacjentów z wysokim ryzykiem nawrotu, którzy dobrze stosują się do zaleceń i mają tolerancję. <u>Dawkowanie i monitoring:</u>

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
Forschungsgemeinschaft (CRC/Transregio 205/2 “The adrenal: central relay of health and disease” with a grant for MF) and the Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (IG2019–23069 for MT	– Rozpoczynanie od schematu z wysokimi dawkami: 1,5 g w dniu 1.; 3,0 g w dniu 2.; 4,5 g w dniu 3.; 6,0 g w dniu 4. – Rozpoczynanie od schematu z niską dawką: 1,0 g w dniu 1. i zwiększać o 0,5 g co 3-4 dni do całkowitej dawki 3,0-4,0 g/dzień. – Następnie dawka zostanie dostosowana do tolerancji, mając na celu osiągnięcie stężenia mitotanu we krwi >14 mg/l. – Należy rozważyć zmniejszenie wcześniej tolerowanej dawki, jeśli wystąpią działania niepożądane. Dawkę mitotanu można zwiększyć, gdy objawy ulegną poprawie. – Należy rozważyć tymczasowe przerwanie leczenia w przypadku wystąpienia objawów 3-4 stopnia. Mitotan może być ostrożnie ponownie wprowadzony po przerwie terapeutycznej. – Ocena co 3-4 tygodnie, z badaniem fizykalnym i badaniami laboratoryjnymi (morfologia krwi i ocena elektrolitów, enzymów wątrobowych, czynności nerek, hormonów i lipidów), po 3-6 miesiącach odstępu te można wydłużyć. – Stężenie mitotanu we krwi należy monitorować co 6-9 tygodni (częściej w ciągu pierwszych kilku miesięcy lub w przypadku toksyczności). W niniejszym dokumencie nie wskazano poziomu jakości dowodów ani siły zaleceń.
Handkiewicz-Junak 2024 Polska <u>Metodyka:</u> b.d. <u>Źródło finansowania:</u> brak finansowania	Wytyczne dotyczące diagnostyki i leczenia raka kory nadnerczy Leczenie uzupełniające mitotaniem jest zalecane u pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. Optymalnie, leczenie powinno rozpocząć się w ciągu 3 miesięcy po zabiegu chirurgicznym. W przypadku pacjentów z grupy pośredniego ryzyka decyzja powinna być podejmowana indywidualnie (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia: 1). Zaleca się, aby leczenie mitotaniem trwało nie krócej niż 2 lata i nie dłużej niż 5 lat (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia 1). Leczeniem pierwszego rzutu u pacjentów z zaawansowaną nieoperacyjną chorobą jest mitotan w monoterapii lub mitotan z chemioterapią zgodnie ze schematem EDP (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia 1). Można rozważyć zastosowanie mitotanu w monoterapii u pacjentów z niskim obciążeniem nowotworowym i/lub wolniejszym przebiegiem choroby (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia: 1). Konieczne jest monitorowanie poziomu mitotanu podczas i po przerwaniu/zakończeniu terapii (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia: 2A). Rozpoczęcie terapii i dawkowanie mogą być z przedłużonym lub szybkim schematem; należy dążyć do uzyskania stężenia mitotanu mieszczącego się w tzw. oknie terapeutycznym, tj. 14-20 mg/l, pod warunkiem, że występuje akceptowalna toksyczność i tolerancja leczenia (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia: 2A). W przypadku wystąpienia ciężkich działań niepożądanych [Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) 3 lub 4], leczenie należy tymczasowo przerwać (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia: 1). Ze względu na hepatotoksyczność mitotanu, poziom transaminaz powinien być monitorowany początkowo co 3-4 tygodnie, a następnie co 2-3 miesiące. Zwiększenie aktywności transaminaz > 5× górnej granicy normy jest wskazaniem do przerywania leczenia. Gdy aktywność transaminaz uległy normalizacji, ponowne rozpoczęcie podawania mitotanu w zmniejszonej dawce (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia: 2A). Ze względu na rozwój niewydolności nadnerczy, pacjenci leczeni mitotaniem wymagają leczenia substytucyjnego hydrokortyzonem. Ze względu na działanie mitotanu na metabolizm hydrokortyzonu, dawki powinny być 2-3 razy wyższe niż w klasycznym leczeniu substytucyjnym, zwykle 50-70 mg/d. W przypadku nieskompensowanej hiponatremii, hiperkaliemii i wysokiego poziomu reniny podczas substytucji hydrokortyzonem, fludrokortyzon w dawce 0,05-0,2 mg/d (poziom jakości dowodów: II, siła zalecenia 1). Ocena stężenia hormonu tyreotropowego (TSH) i wolnej tyroksyny (fT4) podczas leczenia mitotaniem powinna być przeprowadzana co 3 miesiące. Spadek stężenia fT4 jest wskazaniem do rozpoczęcia terapii zastępczej lewotyroksyną (LT4) (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia 1). Ocenę stężenia hormonu luteinizującego (LH) i testosteronu u mężczyzn leczonych mitotaniem należy przeprowadzać co 3 miesiące. W przypadku obniżonego stężenia testosteronu i klinicznych objawów hipogonadyzmu, należy rozważyć rozpoczęcie terapii zastępczej testosteronem. Wybór dawki powinien uwzględniać hamowanie 5α-reduktazy przez mitotan (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia 1). Ze względu na hamowanie konwersji cholesterolu do pregnanolonu w wyniku leczenia mitotaniem, należy monitorować poziom cholesterolu i trójglicerydów. Jeśli farmakoterapia jest wskazana, statyny nie metabolizowane przez CYP3A4 (prawastatyna, rosuwastatyna) (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia 1). Konieczna jest ocena interakcji mitotanu z innymi lekami (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia 1). Konieczne jest poinformowanie pacjentki w wieku rozrodczym o możliwym teratogennym działaniu mitotanu. na płód. Zalecane stosowanie niehormonalnej antykoncepcji [optymalnie podwójna bariera lub wkładka wewnątrzmaciczna (IUD)] lub abstynencji seksualnej w okresie leczenia do czasu potwierdzenia niewykrywalnego stężenia mitotanu (poziom jakości dowodów: I, siła zalecenia 1). <u>Monitorowanie</u> Regularna obserwacja pacjentów z chorobami jamy brzusznej, miednicy i klatki piersiowej (poziom jakości dowodów: V, siła zalecenia 1). Pacjentom po całkowitej resekcji guza zaleca się regularną kontrolę obrazową: co 3 miesiące przez pierwsze 2 lata; następnie co 3-6 miesięcy przez 3 lata; po 5 latach sugerowana jest ocena co 12 miesięcy, ale decyzje powinny być podejmowane indywidualnie. Po 10 latach obserwacji wskazania do dalszego monitorowań

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
	za pomocą obrazowania oraz rodzaj obrazowania są ustalane indywidualnie (poziom jakości dowodów: V, siła zalecenia 1). W zaawansowanym ACC zakres i częstotliwość monitorowania zależą od czynników prognostycznych, oczekiwanej skuteczności i toksyczności leczenia, a także dostępnych alternatywnych opcji terapeutycznych (poziom jakości dowodów: V, siła zalecenia 1). Regularne monitorowanie badań hormonów nadnerczy jest zalecane u wszystkich pacjentów, jak również: TSH, fT4 co 3-4 miesiące. Lewotyroksyna (LT-4) jest wskazana u pacjentów z objawami niedoczynności tarczycy; testosteron, LH i globulina wiążąca hormony płciowe (SHBG) u mężczyzn w przypadku objawów hipogonadyzmu (poziom jakości dowodów: V, siła zalecenia 1). <u>Poziom jakości dowodów:</u> I Dowody z co najmniej jednego dużego badania z randomizacją, randomizowanego badania kontrolowanego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy prawidłowo zaprojektowanych RCT bez znaczącej heterogeniczności II Małe badania z randomizacją lub duże badania z randomizacją obarczone ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z randomizacją obarczone ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna). III Prospektywne badania kohortowe IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania typu case-control V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Siła zaleceń:</u> 1 Zalecenia oparte na dowodach wysokiej jakości, co do których osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu panelu ekspertów. 2A Zalecenia oparte na dowodach niższej jakości, co do których osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu panelu ekspertów osiągnięto 2B Zalecenia oparte na dowodach niższej jakości, co do których osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu panelu ekspertów 3 Zalecenia oparte na dowodach o dowolnym poziomie jakości, co do których nie osiągnięto konsensusu panelu ekspertów
Riedmeier 2024 Międzynarodowy konsensus ekspercki <u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki <u>Źródło finansowania:</u> grant Interdisziplinäres Zentrum für klinische Forschung (IZKF), grant szkoleniowy przyznany M.R. (project number: Z-02CSP/23), program the Mildred Scheel przyznany V.W. Project 70113303-6 oraz Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) German Research Foundation Project 314061271- TRR 205 przyznany M.F.	Konsensus ekspercki dotyczący leczenia mitotaniem pacjentów pediatrycznych z guzami kory nadnerczy Mitotan jest wskazany u wszystkich pacjentów z zaawansowanym ACC, zdefiniowanym jako guz nieoperacyjny chirurgicznie lub przerzutowy, pacjentów z niepełną resekcją (stan resekcji R1 lub R2) i/lub śródoperacyjnym rozlaniem guza. U pacjentów, u których całkowita resekcja początkowo nie jest możliwa, ale można ją osiągnąć po cytoredukcji, mitotan (± chemioterapia cytotoksyczna) można rozważyć jako leczenie neoadjuwantowe. Mitotan w leczeniu adjuwantowym jest wskazany u wszystkich pacjentów w stadium III i IV z całkowitą resekcją guza. U pacjentów z całkowicie wyciętym ACC w stadium I terapia mitotaniem na ogół nie jest wskazana. Wskazanie do stosowania mitotanu w leczeniu adjuwantowym u pacjentów w II stadium choroby zależy od cech klinicznych i specyficznych dla danego nowotworu i nie jest generalnie zalecane w oparciu o dostępne obecnie dane. Niemniej jednak, rozważenie jego zastosowania może być uzasadnione w szczególnych przypadkach uznanych przez zespół wielodyscyplinarny za wyjątkowo ryzykowne. Czas rozpoczęcia terapii mitotaniem zależy od stanu klinicznego pacjenta i sposobu planowanej terapii. W przypadku zaawansowanej choroby mitotan należy rozpocząć natychmiast po postawieniu diagnozy. W przypadku chemioterapii wstępnej, mitotan należy rozpocząć nie później niż równoległe z pierwszym cyklem chemioterapii. W przypadku adjuwantowego leczenia mitotaniem po operacji, leczenie należy rozpocząć tak szybko, jak to klinicznie możliwe. W przypadku radioterapii nie należy opóźniać rozpoczęcia terapii mitotaniem i można ją kontynuować w trakcie radioterapii. Jeśli jednak wątroba znajduje się w polu napromieniania, należy prowadzić skrupulatne monitorowanie aktywności enzymów wątrobowych. Dawka początkowa 50 mg/kg/d lub 1500 mg/m²/d jest uzasadniona. W zakresie akceptowalnej tolerancji dawkę mitotanu można zwiększyć do 4000 mg/m²/d. Aby zoptymalizować stabilne stężenie mitotanu, zalecamy przyjmowanie go z tłustymi potrawami w 2 - 3 dawkach podzielonych na dobę. Podawanie mitotanu należy kontynuować podczas chemioterapii cytotoksycznej oraz w okresie między cyklem a kolejnym. Przerwanie podawania mitotanu może prowadzić do zmniejszenia jego stężenia we krwi, czego należy unikać (z wyjątkiem sytuacji nieakceptowalnej tolerancji). Niemniej jednak, krótkie przerwy w podawaniu (1 lub 2 dni) nie zmieniają stężeń leku w sposób trwały. Pomimo braku wiarygodnych danych dotyczących dzieci, docelowe stężenie mitotanu we krwi powinno wynosić od 14 do 20 mg/l. Osiągnięcie ustabilizowanego stanu zajmuje kilka miesięcy, dlatego monitorowanie powinno odbywać się co (2-) 4 tygodnie, aż do osiągnięcia ustabilizowanego stanu, w celu zapewnienia przestrzegania zaleceń i prawidłowego dawkowania. W przypadku działań niepożądanych ograniczających tolerancję, należy natychmiast oznaczyć stężenie mitotanu w osoczu.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
	Jeśli stężenie mitotanu we krwi jest niższe od stężenia terapeutycznego w warunkach akceptowalnej tolerancji, u większości pacjentów uzasadnione jest zwiększenie dawki o 20 mg/kg/d (500 mg/m²/d) co 1-2 tygodnie. Czas trwania leczenia mitotaniem zależy od odpowiedzi klinicznej i tolerancji. W leczeniu adiuwantowym, u pacjentów z przypuszczalnym wysokim ryzykiem nawrotu, standardowy czas trwania wynosi 24 miesiące i może być dłuższy w indywidualnych przypadkach (do 5 lat). U pacjentów z słabą tolerancją, akceptowalny jest czas trwania 12 miesięcy. W zaawansowanej chorobie brak danych dotyczących optymalnego czasu trwania leczenia mitotaniem. Ze względu na opóźnienie w osiągnięciu terapeutycznego stężenia mitotanu we krwi wynoszącego 14–20 mg/l, maksymalna skuteczność czasami nie jest osiągana, gdy udokumentowana jest początkowa progresja choroby. Można indywidualnie omówić z pacjentem/rodzicami różne opcje: (1) przerwanie podawania mitotanu u pacjentów, u których nastąpił postęp choroby po roku stosowania mitotanu, (2) przerwanie podawania mitotanu w przypadku postępu choroby pomimo stężenia mitotanu we krwi powyżej 14 mg/l oraz (3) kontynuacja podawania mitotanu bezterminowo (jeśli jest dobrze tolerowany). Należy jednak pamiętać, że indukcja CYP3A4 przez mitotan może znacznie nasilić metabolizm wielu leków, w tym wielu eksperymentalnych leków anty-ACC. Regularne monitorowanie działań niepożądanych wywołanych przez mitotan jest niezbędne w celu wykrycia zdarzeń niepożądanych już na początku. W niniejszym dokumencie nie wskazano poziomu jakości dowodów ani siły zaleceń.
ESMO 2020 European Society for Medical Oncology Europa <u>Metodyka</u>: konsensus ekspercki i przegląd literatury <u>Źródło finansowania</u>: brak finansowania zewnętrznego	Wytyczne dotyczące diagnostyki, leczenia i monitorowania raka kory nadnerczy i złośliwych guzów chromochłonnych U chorych z wysokim ryzykiem nawrotu (stopień III lub resekcja R1-RX i/lub indeks Ki-67 >10%) zaleca się leczenie uzupełniające mitotaniem [IV, B]. Radioterapia adiuwantowa jest zalecana wyłącznie w oparciu o indywidualną ocenę (w połączeniu z mitotaniem) u pacjentów po resekcji R1 lub RX albo w stadium III [IV, B]. U większości pacjentów z przerzutowym ACC zaleca się leczenie pierwszego rzutu mitotaniem w monoterapii lub mitotaniem w skojarzeniu z ChT; leczeniem pierwszego rzutu z wyboru jest EDP-M [I, A]. U wybranych pacjentów (np. z niewielkim obciążeniem guzem i/lub chorobą o łagodniejszym przebiegu) uzasadnione jest zastosowanie monoterapii mitotaniem. <u>Poziom jakości dowodów</u>: I Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego, kontrolowanego badania o dobrej jakości metodologicznej (niski potencjał błędów systematycznych) lub metaanalizy dobrze przeprowadzonych randomizowanych badań bez heterogeniczności II Małe randomizowane badania lub duże randomizowane badania z podejrzeniem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań z wykazaną heterogenicznością III Prospektywne badania kohortowe IV Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne V Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów <u>Siła zaleceń</u>: A Silne dowody na skuteczność i znaczące korzyści kliniczne, zdecydowanie zalecane B Silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczonymi korzyściami klinicznymi, ogólnie zalecane C Niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem lub wadami (zdarzenia niepożądane, koszty itp.), opcjonalnie D Umiarkowane dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, ogólnie niezalecane E Silne dowody na skuteczność lub niekorzystne wyniki, nigdy niezalecane
ESE 2018 European Society of Endocrinology Europa <u>Metodyka</u>: konsensus ekspercki i przegląd systematyczny <u>Źródło finansowania</u>: European Society of Endocrinology ze wsparciem od European Network for the Study of Adrenal Tumors	Wytyczne dotyczące leczenia raka kory nadnerczy u dorosłych W przypadku guzów nadnerczy o niepewnym potencjale złośliwym odradza się terapię adiuwantową (+0000). Sugeruje się leczenie adiuwantowe mitotaniem u pacjentów bez makroskopowego guza resztkowego po operacji, ale z postrzeganiem wysokim ryzykiem nawrotu (+000). Nie można jednak zasugerować ani za, ani przeciw terapii adiuwantowej u pacjentów z niskim/umiarkowanym ryzykiem nawrotu (stopień I–II, resekcja R0 i Ki67 ≤10%), a opcje terapii adiuwantowej należy omawiać indywidualnie. Po podjęciu decyzji o leczeniu mitotaniem zaleca się rozpoczęcie leczenia mitotaniem tak szybko, jak to klinicznie możliwe po operacji (+000). U pacjentów bez nawrotu, którzy tolerują mitotan w akceptowalny sposób, sugeruje się podawanie mitotanu w terapii adiuwantowej przez co najmniej 2 lata, ale nie dłużej niż 5 lat (+000). U pacjentów zgłaszających się w momencie wstępnej diagnozy z ograniczonymi przerzutami wewnątrzbrzusznymi, sugeruje się terapię chirurgiczną, jeśli całkowita resekcja wszystkich zmian wydaje się możliwa (+0000). W przypadku ograniczonych zmian pozabrzusznymi, sugeruje się resekcję guza nadnerczy w połączeniu z terapią mającą na celu długoterminową kontrolę guza pozostałych zmian (+000). U wszystkich pacjentów zaleca się rozpoczęcie terapii mitotaniem tak szybko, jak to klinicznie możliwe (+000). U pacjentów z nawrotem choroby i okresem wolnym od choroby trwającym co najmniej 12 miesięcy, u których całkowita resekcja/ablacja wydaje się możliwa, zalecamy leczenie chirurgiczne lub alternatywnie inne terapie miejscowe (+000). Zalecamy rozpoczęcie leczenia mitotaniem jak najszybciej po zabiegu. U pacjentów z progresją choroby w monoterapii mitotaniem zalecamy dodanie EDP (+++0).

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
	Zaleca się rozpoczęcie leczenia mitotanem w schemacie zwiększania dawki w zależności od stanu ogólnego pacjenta oraz tolerancji w pierwszych tygodniach. Zaleca się monitorowanie stężenia mitotanu we krwi. Ogólnym celem jest osiągnięcie stężenia mitotanu we krwi powyżej 14 mg/l (+000). Zaleca się substytucję glikokortykosteroidami u wszystkich pacjentów leczonych mitotanem (z wyjątkiem pacjentów z utrzymującym się nadmiarem kortyzolu). Sugerujemy w tym celu stosowanie hydrokortyzonu/octanu kortyzonu. Ze względu na zwiększony klirens steroidów i wzrost stężenia globuliny wiążącej kortyzol zazwyczaj wymagane jest co najmniej dwukrotne zwiększenie standardowej dawki substytucyjnej. Zaleca się regularne monitorowanie działań niepożądanych wywołanych przez mitotan i odpowiednie ich leczenie. Aby zwiększyć tolerancję mitotanu, sugeruje się rozpoczęcie leczenia wspomagającego, najlepiej przed wystąpieniem ciężkiej toksyczności. Zaleca się świadomość istotnych interakcji mitotanu z innymi lekami (np. z powodu silnej indukcji CYP3A4). Należy sprawdzić wszystkie jednocześnie przyjmowane leki pod kątem interakcji z CYP3A4 i w razie potrzeby zastąpić je alternatywnymi lekami. Należy zalecić innym pracownikom służby zdrowia, aby nie rozpoczynali innych terapii lekowych bez konsultacji. <u>Poziom jakości dowodów:</u> +0000 bardzo niska ++00 niska +++ umiarkowana ++++ silna
SIOPE* The European Society for Paediatric Oncology Europa <u>Metodyka:</u> konsensus ekspercki i przegląd systematyczny <u>Metoda finansowania:</u> publikacja jest częścią projektu PARTNER (ERN-PAEDCAN Partner Paediatric Rare Tumours Network – Europejski Rejestr), który otrzymał finansowanie z Programu Zdrowia Unii Europejskiej (2014-2020)	Wytyczne dotyczące guzów kory nadnerczy u dzieci i młodzieży Regularne monitorowanie stężenia mitotanu we krwi jest niezbędne [Poziom IV; Klasa B]: - po każdej zmianie dawkowania, aż do osiągnięcia optymalnej dawki podtrzymującej, - następnie regularnie, ponieważ stężenia mogą wzrastać nawet przy braku zmiany dawki, - gdy poziom we krwi ustabilizuje się przez 4 do 6 tygodni, monitorowanie może odbywać się raz w miesiącu. Docelowe terapeutyczne stężenie we krwi powinno wynosić od 14 do 20 mg/L (20-30 mg/L zgodnie z niemieckim doświadczeniem) [Poziom III, Klasa B] - Zgodnie z konsensusem, chemioterapia neoadiuwantowa z uwzględnieniem mitotanu powinna być rozważana u pacjentów z pierwotnie nieoperacyjnymi i/lub przerzutowymi nowotworami [Poziom IV; Klasa A]. - Rozmieszczenie nowotworu (stadium I i II, niektóre III) - W przypadku nieoperacyjnego ACC można rozważyć chemioterapię neoadiuwantową [Poziom IV; Stopień B]. - W przypadku stadium III z powodu izolowanego złośliwego pęknięcia guza ACC u dzieci powyżej 4 roku życia lub braku normalizacji markerów hormonalnych proponuje się chemioterapię uzupełniającą + mitotan [Poziom IV; Stopień C]. - Nieresekcyjny (stadium III) i przerzutowy (stadium IV) ACC Zaleca się wstępną chemioterapię wielolekową + mitotan, z regularnym monitorowaniem zgodnie z kryteriami RECIST i opóźnioną operacją guza [Poziom IV; stopień C]: łącznie 6 do 8 cykli, w połączeniu z mitotanem. - ACC Słabo odpowiadający na leczenie oraz przerzutowy/ nieoperacyjny - Należy ponownie przeprowadzić konsensus ekspercki w celu omówienia możliwości wykonania rozległej resekcji [Poziom IV; stopień C] - Można rozważyć zastosowanie chemioterapii drugiego rzutu stosowanej u dorosłych [Poziom IV; Stopień C]. - Nawrót ACC W przypadku nawrotów miejscowych można zaproponować powtórne operacje i ponowne zastosowanie mitotanu [Poziom V; Stopień B]. <u>Poziom dowodów naukowych:</u> I – dowody pochodzące z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu) lub z metaanalizy dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności. II – dowody z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych z podejrzeniem błędów metodologicznych (niższa jakość) albo z metaanaliz takich badań lub badań wykazujących heterogeniczność. III – dowody z prospektywnych badań kohortowych (czyli takich, które śledzą grupę osób w czasie). IV – dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań typu przypadek-kontrola. V – dowody z badań bez grupy kontrolnej, pojedynczych opisów przypadków lub opinii ekspertów. <u>Stopień zaleceń klinicznych:</u> A – silne dowody na skuteczność z istotną korzyścią kliniczną – zdecydowanie zalecane. B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną – ogólnie zalecane.

Organizacja, rok, kraj/region	Wytyczne kliniczne
	C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyść nie przewyższa ryzyka/wad (np. skutki uboczne, koszty) – opcjonalne. D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – generalnie niezalecane. E – silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik – nigdy niezalecane.

**W niniejszym dokumencie nie wskazano daty publikacji.*

7. Przegląd analiz ekonomicznych

W celu identyfikacji analiz ekonomicznych dotyczących oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi przeprowadzono systematyczny przegląd literatury naukowej opublikowanej do roku 2025. Wyszukiwanie zostało przeprowadzone równolegle z przeglądem badań klinicznych opisanym w niniejszym raporcie.

Zastosowane w strategii wyszukiwania kwerendy umożliwiały identyfikację publikacji zawierających analizy kosztów, efektywności kosztowej oraz wpływu na budżet. W poniższej tabeli przedstawiono kryteria włączenia zastosowane w analizie:

	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Pacjenci z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy (kod ICD-10: C74)	Inne niż określone w kryterium włączenia
Interwencja	Stosowanie mitotanu: - wraz z monitorowaniem stężenia mitotanu w surowicy krwi lub - utrzymywaniem stężenia na niezmiennym poziomie znajdującym się w przedziale w stężeniu terapeutycznym 14 - 20 mg/l	Z analizy wyłączano badania, w których nie monitorowano stężenia mitotanu lub nie utrzymywano go na niezmiennym poziomie
Komparator	Stosowanie mitotanu: - bez monitorowania stężenia mitotanu w surowicy krwi lub - utrzymywania stężenia na niezmiennym poziomie znajdującym się w przedziale w stężeniu terapeutycznym 14 - 20 mg/l	Inne niż określone w kryterium włączenia
Punkty końcowe	Nie ograniczono	-
Typ badania	Analizy ekonomiczne, publikacje w języku angielskim lub polskim	Abstrakty konferencyjne, publikacje w innym języku niż polski lub angielski

Podsumowanie

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego nie zidentyfikowano analiz ekonomicznych spełniających wszystkie przyjęte kryteria włączenia.

8. Przegląd rekomendacji i rozwiązań refundacyjnych w innych krajach

W dniach 03–05.09.2025 r. przeprowadzono przeszukanie stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych instytucji lub organizacji funkcjonujących w obszarze ochrony zdrowia w celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi. Zastosowano następujące słowa kluczowe: *concentration monitoring, concentration assessment, blood serum, serum concentration, monitoring for therapeutic levels, adrenocortical carcinoma, mitotane, Lysodren, funding, financing, reimbursement, policy*.

Dodatkowo przeprowadzono niesystematyczne wyszukiwanie wolnotekstowe za pomocą przeglądarki internetowej *Google/Google Scholar* oraz w internetowych bazach informacji medycznej (*Tripdatabase.com, UpToDate*).

Wyszukiwanie przeprowadzono na stronach następujących agencji HTA oraz innych instytucji lub organizacji funkcjonujących w obszarze ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania (<http://www.nice.org.uk/>, <http://www.dh.gov.uk/en/index.htm>, <https://www.england.nhs.uk/>),
- Szkocja (<http://www.scottishmedicines.org.uk>, <https://www.nss.nhs.scot/>, <https://www.nhsinform.scot/>),
- Estonia (<https://www.riigiteataja.ee>),
- Litwa (<https://ligoniukasa.lrv.lt/lt/>, <https://vvkt.lrv.lt/en/>),
- Łotwa (<https://www.vmnvd.gov.lv>),
- Walia (<http://www.wales.nhs.uk/>, <https://awttc.nhs.wales/>, <https://whssc.nhs.wales/>),
- Irlandia (<http://www.ncpe.ie/>, <https://www.hiqa.ie/>, <https://www.hse.ie/eng/>, <https://www.gov.ie/en/>),
- USA (<https://www.ahrq.gov/>, <https://icer.org/>),
- Kanada (<http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca/>),
- Francja (<http://www.has-sante.fr/>),
- Holandia (<http://www.zorginstituutnederland.nl/>),
- Niemcy (<https://www.g-ba.de/>, <http://www.dimdi.de/dynamic/en/hta/db/index.htm>, <https://www.iqwig.de/>, <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/>),
- Austria (<https://aihta.at/page/homepage/en>),
- Szwajcaria (<https://www.bag.admin.ch/de>),
- Chorwacja (<https://hzzo.hr/en>),
- Norwegia (<https://www.dmp.no/en>),
- Finlandia (<https://www.kela.fi/main-page>),
- Belgia (<https://kce.fgov.be/en/health-technology-assessment>, <https://www.inami.fgov.be>),
- Dania (<http://www.sst.dk/English/DACEHTA.aspx>, <https://laegemiddelstyrelsen.dk/en/>),
- Szwecja (<http://www.sbu.se/sv/Publicerat/>, <https://www.tlv.se/in-english.html>),
- Australia (<http://www.health.gov.au>, <http://www.adelaide.edu.au/ahta/>),
- Nowa Zelandia (<http://www.healthsac.net/publications/publications.php>),
- Czechy (<https://www.mzcr.cz/>, <https://www.uzis.cz/>, <https://sukl.gov.cz/en/>),
- Słowacja (<https://www.uvzsr.sk/web/uvzen>, <https://www.vszp.sk>),
- Węgry (<https://ogyei.gov.hu/nyitoldal>, <https://www.neak.gov.hu>),
- Hiszpania (<https://www.aemps.gob.es>, <https://www.isciii.es/en/agencia-evaluacion-tecnologias-sanitarias-sobre-nosotros>),
- Włochy (<https://www.aifa.gov.it>).

W raporcie uwzględniono łącznie 3 dokumenty opublikowane w: 2006 r. (SMC 2006, CFH 2006) r. oraz w 2012 r. (AWMSG 2012) zawierające rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania mitotanu lub oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi.

Podsumowanie najważniejszych informacji przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 7. Zestawienie odnalezionych rekomendacji refundacyjnych w zakresie stosowania mitotanu/ oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi

Kraj/region, rok	Rekomendacje/wskazania
AWMSG 2012 [23] Walia	Wytyczne refundacyjne walijskiej agencji HTA (ang. <i>The All Wales Medicines Strategy Group, AWMSG</i>) dotyczące stosowania mitotanu w leczeniu objawowym zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy - W sytuacji braku złożenia wniosku przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu mitotanu (Lysodren®) nie może zostać zatwierdzony do stosowania w ramach NHS Wales w leczeniu objawowym zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy. <u>Brak informacji dotyczących oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi</u>
CFH 2006 [24] Królestwo Niderlandów	Wytyczne refundacyjne Komitetu ds. Wsparcia Produktów Farmaceutycznych (niderl. <i>Commissie Farmaceutische Hulp, CFH</i>) dotyczące stosowania mitotanu w leczeniu zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy - Holenderska Rada Ubezpieczeń Zdrowotnych (niderl. <i>College voor zorgverzekeringen/zaleca, CVZ</i>) zaleca uwzględnienie mitotanu w załączniku do rozporządzenia w sprawie ubezpieczenia zdrowotnego. <u>Zaleca się monitorowanie stężenia mitotanu we krwi dążąc do uzyskania stężenia leku w osoczu 14 - 20 mg/l. Stężenie to osiąga się po około 3 do 5 miesiącach.</u> - Ograniczone dane wykazały, że w indywidualnych przypadkach zastosowanie mitotanu w zaawansowanym raku kory nadnerczy jako leczenia paliatywnego posiada dodatkową wartość terapeutyczną. - Z uwagi na wieloletnie stosowanie mitotanu i refundowanie mitotanu przez ubezpieczycieli zdrowotnych w Królestwie Niderlandów prawdopodobne jest, że jego uwzględnienie w przepisach dotyczących ubezpieczeń zdrowotnych będzie praktycznie neutralnie
SMC 2006 [25] Szkocja	Wytyczne refundacyjne szkockiej agencji HTA (ang. <i>Scottish Medicines Consortium, SMC</i>) dotyczące stosowania mitotanu w leczeniu objawowym zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy - Mitotan (Lysodren) nie jest zalecany do stosowania w ramach NHS Scotland w leczeniu objawowym zaawansowanego (nieoperacyjnego, przerzutowego lub nawrotowego) raka kory nadnerczy, - Wpływ mitotanu na nieczynnego hormonalnie raka kory nadnerczy nie został ustalony, - Mitotan łagodzi objawy zaawansowanego raka kory nadnerczy, ale dowody naukowe w zakresie zwiększenia przeżycia nie są wystarczające, - Nie wykazano ekonomicznego uzasadnienia dla stosowania mitotanu, - Mitotan należy stosować wyłącznie w ramach badań klinicznych. <u>Dane dotyczące potencjalnej wartości monitorowania stężenia leku w osoczu są spodziewane po zakończeniu trwających (w czasie przygotowania rekomendacji – przyp. Autorów) międzynarodowych badań klinicznych (mitotan + etopozyd, doksorubicyna i cisplatyna vs. mitotan + streptozotocyna)</u>

Podsumowanie

W wyniku przeprowadzonego przeglądu zidentyfikowano i opisano 3 rekomendacje refundacyjne dotyczące stosowania mitotanu lub oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi (SMC 2006, CFH 2006, AWMSG 2012).

Zalecenie monitorowania stężenia mitotanu we krwi z intencją uzyskania stężenia leku w osoczu na poziomie 14 - 20 mg/l przewiduje rekomendacja holenderska (CFH 2006). W rekomendacjach walijskich oraz szkockich nie wskazano na informacje dotyczące oznaczania stężenia mitotanu w surowicy krwi (AWMSG 2012, SMC 2006).

Rekomendacje holenderskie zalecają uwzględnienie refundacji mitotanu w załączniku do rozporządzenia w sprawie ubezpieczenia zdrowotnego (CFH 2006), natomiast rekomendacje szkockie oraz walijskie nie przewidują stosowania mitotanu w ramach publicznego systemu opieki zdrowotnej (SMC 2006, AWMSG 2012).

²³ Źródło internetowe: <https://awttc.nhs.wales/files/soas/statement-of-advice-soa-mitotane-lysodren-1442/>, dostęp: 03.09.2025

²⁴ Źródło internetowe: <https://www.zorginstituutnederland.nl/documenten/2006/09/28/mitotaan-lysodren-bij-gevorderd-bijnierschorscarcinoom>, dostęp: 03.09.2025

²⁵ Źródło internetowe: <https://scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mitotane-500-mg-tablets-lysodren-fullsubmission-32806/>, dostęp: 03.09.2025

9. Opinie eksperckie

W toku prac analitycznych celem pozyskania informacji niezbędnych do realizacji zlecenia wystąpiono do Prezesa NFZ oraz siedmiu ekspertów klinicznych, tj.:

- Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. Marka Ruchały,
- Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej – prof. dr hab. n. med. Macieja Krzakowskiego,
- Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii (woj. małopolskie) – dr hab. n. med. prof. UJ Aleksandry Gilis-Januszczyk,
- Konsultanta Wojewódzkiego w dziedzinie endokrynologii (woj. podkarpackie) – dr n. med. Mariusza Partyki,
- [REDACTED],
- [REDACTED],
- [REDACTED].

Do dnia zakończenia analizy otrzymano 2 opinie eksperckie (Konsultanta Krajowego w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. Marek Ruchała, [REDACTED]) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia: „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Szczegółowe informacje zawarte w nadesłanej opinii eksperckiej zamieszczono w Załączniku 1 do niniejszego opracowania.

Poniżej zaprezentowano podsumowanie kluczowych wniosków wynikających z otrzymanych opinii eksperckich:

1. Kluczowe argumenty za wdrożeniem świadczenia do systemu opieki zdrowotnej i finansowaniem ze środków publicznych

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotanem. Leczenie to wymaga monitorowania - początkowo co 3-4 tygodnie do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego, następnie co 6-12 tygodni. Postępowanie to jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Odpowiedź: Świadczenie powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej. Przyczyny:

- konieczność monitorowania stężenia mitotanu podczas leczenia z uwagi na wąski zakres terapeutyczny i jego dużą toksyczność,
- monitorowanie stężenia leku umożliwia dobranie optymalnej dawki dla danego pacjenta, co zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych mitotanu,
- brak konieczności hospitalizacji pacjenta celem oznaczenia stężenia leku,
- skrócenie czasu przechowywania próbki krwi — brak konieczności wysyłania próbki do laboratorium zagranicznego.

2. Stanowisko własne eksperta w kwestii założeń wnioskowanego świadczenia gwarantowanego

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych. Brak zapewnienia takiej oceny praktycznie uniemożliwia prowadzenie terapii mitotanem.

Odpowiedź: U przeszło połowy chorych z rakiem kory nadnerczy (ACC) po leczeniu operacyjnym dochodzi do miejscowej wznowy choroby lub przerzutów, co przemawia za koniecznością stosowania leczenia uzupełniającego u pacjentów wysokiego ryzyka. Jedynym uznanym lekiem stosowanym w tym celu jest mitotan. Jego stosowanie wymaga regularnej kontroli stężenia w surowicy, co jest niezbędne dla prawidłowego monitorowania pacjentów. Celem skutecznego leczenia wymagany jest odpowiedni zakres terapeutyczny mitotanu, który wynosi 14-20 mg/l. Jest to bardzo ważne w uzyskaniu skutecznego leczenia przeciw nowotworowego oraz jak najmniejszego ryzyka rozwinienia toksycznych powikłań tego leku, który może działać neurotoksycznie, hepatotoksycznie, mielotoksycznie, wydłuża czas krwawienia, powoduje rozwój niedoczynności nadnerczy, może prowadzić do niewydolności osi tyreotropowej, gonadotropowej i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej.

Uzyskanie terapeutycznego stężenia mitotanu możliwe jest zazwyczaj w ciągu kilku miesięcy, podczas których pacjenci wymagają regularnej kontroli stężenia leku; początkowo przynajmniej raz w miesiącu celem ustalenia indywidualnej dawki terapeutycznej, a następnie raz na trzy miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu w trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku, może zachodzić konieczność większej częstości wykonywania oznaczeń.

Dotychczas w Polsce badania wykonywane są jedynie komercyjne lub wysyłane zagranicę w ramach współpracy międzynarodowej.

3. Priorytet zdrowotny, z którym związane jest zastosowanie wnioskowanego świadczenia gwarantowanego

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: choroby nowotworowe

Uzasadnienie: Mitotan jest stosowany u pacjentów z rakiem nadnercza grupy wysokiego ryzyka

Odpowiedź: choroby nowotworowe

Uzasadnienie: Zgodnie z dotychczasowymi doniesieniami, obserwacjami i rekomendacjami mitotan należy stosować u chorych po leczeniu operacyjnym z wysokim ryzykiem nawrotu choroby: wznowy miejscowej lub przerzutów odległych. Co więcej, mitotan jest lekiem pierwszego rzutu u chorych z rozsianą chorobą. Może być wówczas stosowany w monoterapii lub łącznie z chemioterapią.

4. Wskazane skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

- przedwczesny zgon,
- przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba,
- obniżenie jakości życia.

Uzasadnienie: Brak możliwości monitorowania stężenia mitotanu w surowicy praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia pacjentom z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Może to skutkować wznową/dalszym rozsiewem raka nadnercza, a tym samym przewlekłym cierpieniem chorobą oraz przedwczesnym zgonem.

- przedwczesny zgon.

Uzasadnienie: W badaniach retrospektywnych stwierdzono, iż stosowanie mitotanu wydłuża czas do progresji choroby. Monitorowanie stężenia mitotanu jest niezbędne dla prowadzenia prawidłowego leczenia.

5. Wskazana istotność wnioskowanego świadczenia gwarantowanego

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia,
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia,
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

Uzasadnienie: Brak możliwości monitorowania stężenia mitotanu w surowicy praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia pacjentom z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Może to skutkować wznową/dalszym rozsiewem raka nadnercza, a tym samym przewlekłym cierpieniem chorobą oraz przedwczesnym zgonem.

- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi.

Uzasadnienie: W badaniach retrospektywnych stwierdzono, iż stosowanie mitotanu wydłuża czas do progresji choroby. Monitorowanie stężenia mitotanu jest niezbędne dla prowadzenia prawidłowego leczenia.

6. Kryteria kwalifikacji pacjentów w oparciu o najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej lub inną adekwatną literaturę

Pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74) leczeni mitotanem.

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Wskazana literatura: [26].

Wskazana literatura:

Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Endokrynol. Pol. 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677 każdy pacjent z rozpoznaniem raka kory nadnercza leczony mitotanem wymaga monitorowania jego stężenia w surowicy [26].

7. Wskazana przewidywana liczebność populacji docelowej w kolejnych 2 latach (z uwzględnieniem pacjentów nowych oraz kontynuujących leczenie)

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Ok. 120 osób (oszacowanie własne).

Odpowiedź: Trudno określić konkretną liczbę chorych. Szacunkowo populacja pacjentów leczonych mitotanem w Polsce to ok. 130-160 rocznie (od kilku do ok. 40 pacjentów w poszczególnych ośrodkach specjalistycznych). W przypadku ustalania dawki leku u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie mitotanem oznaczenia stosuje

²⁶ Handkiewicz-Junak D, Dedecjus M, Ambroziak U, Barczyński M, Bednarek-Papierska L, Chmielik E, Cichocki A, Czarniecka A, Ćwikła J, Hasse-Lazar K, Hubalewska-Dydejczyk A, Januszkiewicz-Caulier J, Jarzab B, Kamiński G, Karbownik-Lewińska M, Kolasińska-Ćwikła A, Koperski Ł, Kos-Kudła B, Kotecka-Blicharz A, Kowalska A, Krajewska J, Królicki L, Lewiński A, Michałowska I, Oczko-Wojciechowska M, Ruchała M, Syrenicz A, Tysarowski A, Ziolkowska B, Żyłka A. Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma. Endokrynol Pol. 2024;75(4):339-358. doi: 10.5603/ep.101677. PMID: 39279304.

się zazwyczaj raz w miesiącu (zazwyczaj w ciągu pierwszego roku leczenia), następnie raz na trzy miesiące. Może zachodzić konieczność dodatkowych oznaczeń.

8. Wskazany aktualny sposób postępowania z pacjentami leczonymi mitotaniem oraz wymagających oznaczenia stężenia w surowicy krwi

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Monitorowanie stężenia mitotanu w surowicy powinno być prowadzone zgodnie ze wskazanym wcześniej schematem – początkowo co 3-4 tygodnie do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego, następnie co 6-12 tygodni. W katalogu ICD-9 nie ma obecnie procedury rozliczeniowej, która mogłaby być zastosowana w takim przypadku. Ocenę stężenia można wykonać "zewnętrznie" w Centrum Zdrowia Dziecka. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu ma podpisaną na to umowę i wysyłamy surowice do oznaczenia stężenia mitotanu za zgodą dyrekcji, na ustalonych warunkach.

Odpowiedź: Obecnie nie ma możliwości oznaczenia stężenia mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego. Stężenie mitotanu oznaczane jest zazwyczaj podczas hospitalizacji w oddziale endokrynologicznym lub onkologicznym prowadzącym leczenie. VV ośrodku gdańskim stężenie leku oznaczane jest podczas jednodniowej hospitalizacji pacjenta w Klinice Endokrynologii. Obecnie część ośrodków polskich wysyła badania do francuskiego laboratorium Lysosafe w ramach współpracy.

9. Wskazanie obecnych problemów (klinicznych, systemowych, organizacyjnych i in.), które może rozwiązać wprowadzenie świadczenia „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” do wykazu świadczeń gwarantowanych w AOS oraz potencjalnych problemów (klinicznych, systemowych, organizacyjnych i in.) dostrzeganych w związku z możliwością realizacji wnioskowanego świadczenia

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Brak możliwości monitorowania stężenia mitotanu w surowicy praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia pacjentom z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Oznaczenie to jest niezbędne do zgodnego z wytycznymi postępowania terapeutycznego.

Odpowiedź: Obecnie nie ma możliwości oznaczenia badania w ramach AOS. Pacjenci wymagają hospitalizacji celem oznaczenia stężenia leku w surowicy. Możliwość oznaczania mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego zmniejszy konieczność hospitalizacji, co niesie za sobą poprawę bezpieczeństwa pacjenta - zmniejszenie ryzyka infekcji szpitalnej, brak konieczności hospitalizacji to pozytywny aspekt psychologiczny dla pacjenta, a także redukcja kosztów hospitalizacji.

10. Wskazanie proponowanych warunków realizacji wnioskowanego świadczenia z uwzględnieniem wymagań formalnych (warunków organizacyjnych np. wskazanie poradni specjalistycznych), wymagań względem personelu, sprzętu i aparatury medycznej, dostępności badań lub procedur medycznych (np. innych badań/świadczeń bez których monitorowanie stężenia mitotanu nie jest możliwe do przeprowadzenia), organizacji udzielania świadczeń, pozostałych wymagań (np. częstotliwość oraz krotności wykonywania badań na pacjenta lub w danym przedziale czasowym np. w roku)

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Badanie jest wykonywane w IPCZD w Warszawie, w związku z tym wymaga transportu materiału biologicznego. Badanie wykonywane jest u każdego pacjenta 4-10x w roku.

Odpowiedź:

- świadczenie w ramach specjalistycznej opieki endokrynologicznej i onkologicznej prowadzących leczenie pacjentów z ACC,

- specjalistyczne laboratorium medyczne posiadające możliwość wykonywania badań metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrofotometrią mas,
- możliwość pobrania próbki krwi do badania i wysłanie do laboratorium wykonującego badania powinno być możliwe w laboratorium ośrodka prowadzącego leczenie,
- możliwość wykonania oznaczeń: przynajmniej raz miesiącu, po ustaleniu indywidualnej dawki, co najmniej raz na 3 miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu w trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku może zachodzić konieczność większej częstości wykonywania oznaczeń.

11. Wskazanie czy wnioskowane świadczenie wymaga od świadczeniodawców dostosowania posiadanego sprzętu oraz aparatury medycznej oraz zmian w zakresie wymaganych kompetencji personelu

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Nie

Odpowiedź:

Należy zasięgnąć opinii kierowników laboratoriów analitycznych w ośrodkach prowadzących leczenie pacjentów z ACC.

- laboratorium diagnostyczne posiadające wyposażenie umożliwiające oznaczenie metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrofotometrią mas i wykwalifikowany personel.

12. Wskazanie znanych ekspertowi dowodów naukowych (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej, modelowe rozwiązania organizacyjne w innych krajach itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie oceny

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotanem. Leczenie to wymaga monitorowania - początkowo co 3-4 tygodnie do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego, następnie co 6-12 tygodni. Postępowanie to jest znane i stosowane od lat. Jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Odpowiedź: [26,27]

13. Oszacowanie kosztów realizacji wnioskowanego świadczenia z uwzględnieniem zaproponowanego w KŚOZ oszacowania wstępnych skutków finansowych, kosztów jednostkowego badania, docelowej populacji pacjentów, częstotliwości wykonywania świadczenia opieki zdrowotnej rocznie oraz warunków realizacji wnioskowanego świadczenia

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Koszt jednego badania to 203 zł. Szacowana liczba pacjentów rocznie – ok. 120 osób. Badanie wykonywane jest 4-10 razy w roku.

²⁷ European Society of Endocrinology, European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, 2018, <https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608>

Odpowiedź: Dokładny koszt jednostkowego badania jest dla mnie trudny do przedstawienia. Szacunkowy koszt badania to 210-400 zł plus koszty transportu do laboratorium wykonującego badanie (na podstawie: <https://badania.czd.pl/>; <https://www.synevo.pl/mitotan/>). Częstość wykonywania oznaczeń oraz populacje pacjentów leczonych mitotaniem podano w punktach powyżej.

14. Wskazanie mocnych i słabych stron wnioskowanego świadczenia

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Odpowiedź: Monitorowanie pozwala na ustalenie dawki terapeutycznej i toksycznej, co pozwala na optymalny dobór terapii u ciężko chorych pacjentów.

Odpowiedź:

	<i>Mocne strony / Korzyści</i>	<i>Słabe strony / Ograniczenia i ryzyka</i>
<i>Z perspektywy pacjentów:</i>	• regularna kontrola stężenia leku • krótszy czas oczekiwania na wynik a tym samym możliwość szybszej korekcji dawki leku • mniejsza częstość działań niepożądanych • brak konieczności pobytu w szpitalu celem oznaczenia stężenia leku • mniejsze narażenie na infekcje szpitalne • uniezależnienie od laboratoriów zagranicznych • ułatwienie logistyczne dla pacjenta – brak konieczności ustalania terminu hospitalizacji	• brak
<i>Z perspektywy świadczeniodawców / systemu ochrony zdrowia:</i>	• ułatwienie kontroli prowadzonego leczenia • możliwość oznaczenia badania w ramach AOS • organizacyjne odciążenie przedstawicieli ochrony zdrowia – brak konieczności kierowania pacjenta na hospitalizację, ustalania terminu hospitalizacji, opracowywania dokumentacji pobytu szpitalnego • ujednolicenie metody oznaczenia dla polskich pacjentów	• ograniczona liczba ośrodków wykonujących oznaczenie • zapewnienie dostępności do laboratoriów wysokospecjalistycznych • koszt AOS
<i>Z perspektywy płatnika publicznego:</i>	• ograniczenie kosztów hospitalizacji • zmniejszenie ryzyka powikłań stosowanego leczenia • zmniejszenie kosztów leczenia powikłań	

15. 15. Pozostałe uwagi eksperta do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego

Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii - prof. dr hab. Marek Ruchała:

Brak.

Brak.

Podsumowanie

Do dnia zakończenia analizy otrzymano 2 opinie eksperckie (Konsultant Krajowy w dziedzinie endokrynologii – prof. dr hab. Marek Ruchała, [redacted] [redacted]) w sprawie zasadności zakwalifikowania świadczenia: „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej.

Ekspersi zgodnie wskazują, że oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotaniem wymagające monitorowania – początkowo co 3-4 tygodnie do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego leku, a następnie co 6-12 tygodni. Ekspersi podkreślają, że monitorowanie stężenia mitotanu jest niezbędne dla prowadzenia prawidłowego leczenia, umożliwia ustalenie dawki

terapeutycznej i toksycznej, co pozwala na optymalny dobór terapii u ciężko chorych pacjentów. Wskazują jednocześnie, że takie postępowanie jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.

Eksperci zauważają, że w katalogu procedur medycznych wg ICD-9 nie ma obecnie procedury rozliczeniowej, która mogłaby być w takim przypadku zastosowana, co skutkuje brakiem możliwości oznaczenia stężenia mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego. Pacjenci wymagają hospitalizacji celem oznaczenia stężenia leku w surowicy. Jeden z ekspertów wskazuje, że obecnie część ośrodków polskich wysyła badania do francuskiego laboratorium Lysosafe w ramach współpracy.

W zgodnej opinii ekspertów oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych. W opinii jednego z ekspertów brak zapewnienia takiej oceny praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia u pacjentów z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Może to skutkować wznową lub dalszym rozsiewem raka nadnercza, a tym samym przewlekłym cierpieniem związanym z chorobą oraz przedwczesnym zgonem.

Zgodnie z oszacowaniami własnymi pierwszego eksperta przewidywana liczebność populacji docelowej w kolejnych 2 latach (z uwzględnieniem pacjentów nowych oraz kontynuujących leczenie) wynosi ok. 120 osób. Zdaniem drugiego eksperta szacunkowa populacja pacjentów leczonych mitotaniem w Polsce to ok. 130-160 rocznie (od kilku do ok. 40 pacjentów w poszczególnych ośrodkach specjalistycznych).

Podany przez pierwszego eksperta koszt jednego badania pn. oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi wynosi 203 zł. Zdaniem drugiego eksperta szacunkowy koszt badania to 210-400 zł plus koszty transportu do laboratorium wykonującego badanie.

Podana przez pierwszego eksperta częstotliwość wykonywania badania pn. oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi mieści się w zakresie 4-10 razy w roku. Drugi ekspert wskazał, że w przypadku ustalania dawki leku u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie mitotaniem, oznaczenie stężenia leku stosuje się zazwyczaj raz w miesiącu (zazwyczaj w ciągu pierwszego roku leczenia), następnie po ustaleniu indywidualnej dawki raz na trzy miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu oraz trudnościami w ustaleniu optymalnej dawki leku, może zachodzić konieczność większej częstotliwości wykonywania oznaczeń.

10. Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

10.1. Opinia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

W toku prac analitycznych celem pozyskania informacji niezbędnych do realizacji zlecenia Ministra Zdrowia dnia 27 sierpnia 2025 r. wystąpiono do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia o przekazanie opinii dotyczącej oceny wpływu zakwalifikowania świadczenia „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” jako świadczenia gwarantowanego z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej na budżet płatnika publicznego.

W dniu 25.09.2025 r. Prezes NFZ przekazał opinię w przedmiotowej sprawie pismem znak: NFZ-DSOZ-SAOS.421.5.2025. W przekazanej korespondencji, Prezes NFZ podkreślił:

„Wskazane w ww. piśmie badanie, jak wynika z Karty Świadczenia Opieki Zdrowotnej, miałoby zastosowanie jedynie dla wąskiej grupy pacjentów leczonych mitotanem z powodu objawowego, zaawansowanego raka kory nadnerczy (nieoperacyjnego, z przerzutami lub wznowy).

Leczenie ww. lekiem realizowane jest w ramach chemioterapii [1]. Lek podawany jest w ramach świadczeń ambulatoryjnych:

- 1) 5.08.05.0000173 podstawowa porada ambulatoryjna dotycząca chemioterapii (181 pkt) – porada kontrolna pacjenta lub podawane są leki z katalogu leków (1n cz. A) w formie doustnej lub leki zawierające substancje czynne z katalogu substancji (1t) w formie doustnej lub dotyczy leczenia wspomagając ego do chemioterapii (1n cz. B), Istnieje możliwość wydania leku do domu na 180 dni;
- 2) 5.08.05.0000008 okresowa ocena skuteczności chemioterapii (270,40 pkt) - zgodnie z załącznikiem nr 3 do zarządzenia nie częściej niż raz w miesiącu i nie rzadziej niż raz na trzy miesiące.

W ramach porady kontrolnej świadczeniodawca może rozliczać okresową ocenę skuteczności chemioterapii (wyłącznie w trybie ambulatoryjnym), polegającą m.in. na wykonaniu pakietu badań laboratoryjnych lub obrazowych dostosowanych do leczenia i monitorowania skuteczności terapii danego typu nowotworu w określonej lokalizacji.

Ww. świadczenie może być rozliczane:

- raz w miesiącu, po wykonaniu badań niezbędnych do monitorowania leczenia pacjenta lub
- raz na 3 miesiące, w przypadku poniesienia przez świadczeniodawcę uzasadnionych kosztów badań, w wysokości trzykrotnej wartości rozliczenia miesięcznego.

Zatem pacjenci leczeni mitotanem mają zapewnione monitorowanie poziomu leku w ramach prowadzonej chemioterapii i niezasadne jest wprowadzanie badania do rozporządzenia AOS [2], jako badania ogólnodostępnego dla poradni specjalistycznych.

Podstawa prawna

[1] Zarządzenie Nr 71/2025/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 4 sierpnia 2025 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie chemioterapia.

[2] Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (t.j. Dz. U. z 2016 r., poz. 357 z późn. zm.)”

10.2. Szacowane skutki finansowe – na podstawie danych zawartych w KŚOZ

Założenia

Populacja docelowa: pacjenci z rozpoznaniem rakiem kory nadnerczy (kod ICD-10: C74), leczeni mitotanem.

Szacowana liczebność populacji: min. 100, max. 150 osób

Horyzont czasowy analizy: nie określono horyzontu czasowego dla analizy

Ze względu na stabilną populację, mieszczącą się w granicach od ok. 100 do ok. 150 pacjentów, założono, że koszty realizacji świadczenia w kolejnych latach nie będą się od siebie znacząco różniły.

Perspektywa: płatnika publicznego

Jednostkowy koszt świadczenia: szacunkowy koszt to 300 - 400 zł

W oszacowaniu wykorzystano dolną i górną liczbę pacjentów zgodną z KŚOZ (100 -150 osób). Przyjęto założenie, że 50% pacjentów znajduje się w pierwszych 12 miesiącach leczenia i zgodnie z informacjami zawartymi w KŚOZ będzie miało wykonane badanie co 1–2 miesiące, średnio 9 badań w ciągu roku. Pozostałe 50% pacjentów, po okresie 12 miesięcy, wykonuje badania rzadziej, co 3 miesiące, co daje 4 badania w roku.

Koszty realizacji świadczenia, zgodne z obranym scenariuszem, przedstawiono w tabeli poniżej:

Tabela 8. Szacowane koszty realizacji świadczenia w kolejnych latach na podstawie danych z KŚOZ

Wariant	Liczba pacjentów	Liczba badań	Całkowity koszt w roku w zł	
			Minimalny (koszt badania 300 zł)	Maksymalny (koszt badania 400 zł)
minimalny	100	650	195 000	260 000
maksymalny	150	975	292 500	390 000

Przy założeniu górnej granicy liczby pacjentów, tj. 150 i maksymalnej częstotliwości wykonywania badań (co 1 miesiąc) koszty realizacji świadczenia mogą wynieść od 540 tys. zł do 720 tys. zł.

10.3. Szacowane skutki finansowe – oszacowanie własne Agencji na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ

Założenia

Populacja docelowa: pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy, którzy otrzymali leczenie mitotanem w ramach świadczenia gwarantowanego rozliczanego przez produkt jednostkowy o kodzie: 5.08.10.0000045.

Liczebność populacji: 150 osób

Horyzont czasowy analizy: nie określono horyzontu czasowego dla analizy

W danych sprawozdanych przez NFZ nie zauważono dużych odchyłeń w liczbie pacjentów leczonych każdego kolejnego roku, założono więc że koszty realizacji świadczenia w perspektywie kolejnych lat nie będą się od siebie znacząco różniły.

Perspektywa: płatnika publicznego

Jednostkowy koszt świadczenia: 317 zł – zgodnie w szacowaną wyceną WT AOTMiT (pismo znak: DAiR.543.14.2025)

W tabeli poniżej przedstawiono liczbę wszystkich pacjentów przyjmujących mitotan, z wyszczególnieniem pacjentów z rozpoznaniem nowotworu złośliwego, w latach 2020-2024, na podstawie danych sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ.

Tabela 9. Liczba pacjentów leczona mitotanem w latach 2020-2024

Populacja pacjentów	Liczba pacjentów w latach				
	2020	2021	2022	2023	2024
Pacjenci leczeni mitotanem	115	110	109	131	145
Pacjenci leczeni mitotanem z rozpoznaniem według ICD-10: C74 (Nowotwór złośliwy nadnerczy)	110	110	106	130	144

Bazując na danych sprawozdawczych NFZ z lat 2020-2024, w analizie przyjęto populację na poziomie 150 pacjentów. Zakres częstotliwości monitorowania stężenia mitotanu przyjęto zgodnie z opinią przesłaną przez eksperta (4-10 badań na rok).

Tabela 10. Szacowane koszty realizacji świadczenia według danych sprawozdawczych NFZ oraz opinii eksperta

Wariant	Liczba pacjentów	Liczba badań	Całkowity koszt w roku w zł
Minimalny (4 badania w ciągu roku)	150	600	190 200
Maksymalny (10 badań w ciągu roku)	150	1500	475 500

Ograniczenia analizy

W ramach przeprowadzonej analizy zidentyfikowana następujące ograniczenia:

- Ze względu na brak dedykowanego produktu rozliczeniowego związanego z monitorowaniem stężenia mitotanu w surowicy krwi:
 - oszacowanie populacji może nie odzwierciedlać realnej liczby pacjentów, którzy kwalifikowaliby się do przedmiotowego świadczenia,
 - nie można określić rzeczywistej liczby badań wykonywanych w ciągu roku, dlatego przyjęto częstotliwość badań wskazaną przez eksperta (4 – 10 badań w ciągu roku).
- W niniejszym oszacowaniu przyjęto wariant, w którym monitorowanie będzie odbywało się z najwyższą częstością, ze względu na różne schematy monitorowania przedstawione w KŚOZ, wytycznych praktyki klinicznej oraz w opiniach eksperckich. Rzeczywiste wydatki nie powinny przekroczyć kosztów przyjętych w tym wariancie.
- Z danych NFZ wynika, że nie dla wszystkich pacjentów przyjmujący mitotan sprawozdano rozpoznanie według ICD-10 C74: Nowotwór złośliwy nadnerczy. Niewielka liczba pacjentów, do 5 rocznie, jest leczona mitotanem bez tego wskazania, co może też wynikać z błędów sprawozdawczych świadczeniodawców.
- Ze względu na brak informacji o ostatecznym schemacie monitorowania, jaki byłby przyjęty w realizacji niniejszego świadczenia oraz z uwagi na niewielką zmianę liczebności populacji docelowej w latach 2020–2024 i potencjalny niewielki wzrost liczby pacjentów w kolejnych latach, w niniejszym opracowaniu przyjęto stały roczny koszt.

11. Piśmiennictwo

Rekomendacje, wytyczne kliniczne, standardy organizacyjne

ESE 2018	European Society of Endocrinology, European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors, 2018, https://doi.org/10.1530/EJE-18-0608
ESMO 2020	European Society For Medical Oncology, Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2099
Fassnacht 2025	Fassnacht M et.al., Adrenocortical carcinoma: a practical guide for clinicians, Lancet Diabetes Endocrinol 2025; 13: 438–52 Published Online March 11, 2025 https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00378-4
Handkiewicz-Junak 2024	Handkiewicz-Junak D et.al., Polish diagnostic and therapeutic recommendations for adrenocortical carcinoma, Endokrynologia Polska, DOI: 10.5603/ep.101677, ISSN 0423–104X, e-ISSN 2299–8306, Volume/Tom 75; Number/Numer 4/2024
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network, Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2025
Riedmeier 2024	Riedmeier M et.al., International consensus on mitotane treatment in pediatric patients with adrenal cortical tumors: indications, therapy, and management of adverse effects, European Journal of Endocrinology, 2024, 190, G15–G24 https://doi.org/10.1093/ejendo/lvae038
SIOPE	European Society for Paediatric Oncology, Consensus Recommendations for Adrenocortical tumors in children and adolescents, Version (V. 8)

Analiza kliniczna

Wängberg 2010	Wängberg B et.al., The long-term survival in adrenocortical carcinoma with active surgical management and use of monitored mitotane, Endocrine-Related Cancer (2010) 17 265–272, DOI: 10.1677/ERC-09-0190
----------------------	---

12. Załączniki

Załącznik 1. Opinie eksperckie

Tabela 11. Podsumowanie opinii ekspertów – formularz ekspercki

Pytanie: Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których wnioskowane świadczenie gwarantowane:
a) powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotanem. Leczenie to wymaga monitorowania - początkowo co 3-4 tyg. do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego; następnie co 6-12 tygodni. Postępowanie to jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.
<u>Odpowiedź:</u> Tak, powinno być wdrożone. Przyczyny:
• konieczność monitorowania stężenia mitotanu podczas leczenia z uwagi na wąski zakres terapeutyczny i jego dużą toksyczność, • monitorowanie stężenia leku umożliwia dobranie optymalnej dawki dla danego pacjenta, co zwiększa skuteczność leczenia i zmniejsza ryzyko działań niepożądanych mitotanu, • brak konieczności hospitalizacji pacjenta celem oznaczenia stężenia leku, • skrócenie czasu przechowywania próbki krwi — brak konieczności wysyłania próbki do laboratorium zagranicznego.
b) nie powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> brak
<u>Odpowiedź:</u> nie dotyczy
Pytanie: Proszę sformułować własne stanowisko w kwestii założeń wnioskowanego świadczenia gwarantowanego
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi powinno być wdrożone do systemu opieki zdrowotnej i finansowane ze środków publicznych. Brak zapewnienia takiej oceny, praktycznie uniemożliwia prowadzenie terapii mitotanem.
<u>Odpowiedź:</u> U przeszło połowy chorych z rakiem kory nadnerczy (ACC) po leczeniu operacyjnym dochodzi do miejscowej wznowy choroby lub przerzutów, co przemawia za koniecznością stosowania leczenia uzupełniającego u pacjentów wysokiego ryzyka. Jedynym uznanym lekiem stosowanym w tym celu jest mitotan. Jego stosowanie wymaga regularnej kontroli stężenia w surowicy, co jest niezbędne dla prawidłowego monitorowania pacjentów. Celem skutecznego leczenia wymagany jest odpowiedni zakres terapeutyczny mitotanu, który wynosi 14-20 mg/l. Jest to bardzo ważne w uzyskaniu skutecznego leczenia p/ nowotworowego oraz jak najmniejszego ryzyka rozwinienia toksycznych powikłań tego leku, który może działać neurotoksycznie, hepatotoksycznie, mielotoksycznie, wydłuża czas krwawienia, powoduje rozwój niedoczynności nadnerczy, może prowadzić do niewydolności osi tyreotropowej, gonadotropowej i zaburzeń parametrów gospodarki lipidowej.

Uzyskanie terapeutycznego stężenia mitotanu możliwe jest zazwyczaj w ciągu kilku miesięcy, podczas których pacjenci wymagają regularnej kontroli stężenia leku; początkowo przynajmniej raz w miesiącu celem ustalenia indywidualnej dawki terapeutycznej, a następnie raz na trzy miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu w trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku, może zachodzić konieczność większej częstości wykonywania oznaczeń.

Dotychczas w Polsce badania wykonywane są jedynie komercyjne lub wysyłane zagranicę w ramach współpracy międzynarodowej.

Pytanie: Zastosowanie wnioskowanego świadczenia gwarantowanego jest związane z następującym priorytetem zdrowotnym

Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii

- ☐ choroby układu krążenia
- ☒ choroby nowotworowe
- ☐ choroby układu oddechowego
- ☐ cukrzyca
- ☐ rehabilitacja
- ☐ zapobieganie otyłości
- ☐ leczenie uzależnień
- ☐ choroby psychiczne
- ☐ choroby zakaźne i antybiotykoterapia
- ☐ zdrowie w środowisku nauki, pracy i zamieszkania
- ☐ opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- ☐ leczenie bólu
- ☐ leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych
- ☐ poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich

Uzasadnienie: Mitotan jest stosowany u pacjentów z rakiem nadnercza grupy wysokiego ryzyka

- ☐ choroby układu krążenia
- ☒ choroby nowotworowe
- ☐ choroby układu oddechowego
- ☐ cukrzyca
- ☐ rehabilitacja
- ☐ zapobieganie otyłości
- ☐ leczenie uzależnień
- ☐ choroby psychiczne
- ☐ choroby zakaźne i antybiotykoterapia
- ☐ zdrowie w środowisku nauki, pracy i zamieszkania
- ☐ opieka nad matką, noworodkiem i dzieckiem do lat 3
- ☐ leczenie bólu
- ☐ leczenie pacjentów geriatrycznych, niepełnosprawnych oraz niesamodzielnych
- ☐ poprawa diagnostyki i leczenia chorób rzadkich

<i>Uzasadnienie: Zgodnie z dotychczasowymi doniesieniami, obserwacjami i rekomendacjami mitotan należy stosować u chorych po leczeniu operacyjnym z wysokim ryzykiem nawrotu choroby: wznowy miejscowej lub i przerzutów odległych. Co więcej, mitotan jest lekiem pierwszego rzutu u chorych z rozsiałą chorobą. Może być wówczas stosowany w monoterapii lub łącznie z chemioterapią.</i>	
Pytanie: Skutki następstw choroby lub stanu zdrowotnego ^[28] – określonego na początku formularza	
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii	
☒ przedwczesny zgon ☐ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☐ niezdolność do pracy ☒ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☒ obniżenie jakości życia	
<i>Uzasadnienie: Brak możliwości monitorowania stężenia mitotanu w surowicy, praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia pacjentom z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Może to skutkować wznową/ dalszym rozsiewem raka nadnercza a tym samym przewlekłym cierpieniem chorobą oraz przedwczesnym zgonem</i>	
☒ przedwczesny zgon ☐ niezdolność do samodzielnej egzystencji ☐ niezdolność do pracy ☐ przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba ☐ obniżenie jakości życia	
<i>Uzasadnienie: W badaniach retrospektywnych stwierdzono, iż stosowanie mitotanu wydłuża czas do progresji choroby. Monitorowanie stężenia mitotanu jest niezbędne dla prowadzenia prawidłowego leczenia.</i>	
Pytanie: Istotność wnioskowanego świadczenia gwarantowanego	
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii	
☒ ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia ☒ ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia ☒ zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi ☐ poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	
<i>Uzasadnienie: j.w.</i>	
☐ ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia ☐ ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia ☒ zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi ☐ poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość	

²⁸ Wg. ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 146, z późn. zm.)

<u>Uzasadnienie:</u> W badaniach retrospektywnych stwierdzono, iż stosowanie mitotanu wydłuża czas do progresji choroby. Monitorowanie stężenia mitotanu jest niezbędne dla prowadzenia prawidłowego leczenia.
Pytanie: W odniesieniu do ujętych w Karcie Świadczenia Opieki Zdrowotnej kryteriów kwalifikacji pacjentów proszę o weryfikację poniższego zapisu lub propozycję innego brzmienia kryteriów włączenia, w oparciu o najbardziej aktualne wytyczne praktyki klinicznej lub inną adekwatną literaturę oraz przedstawienie tych źródeł
Kryteria włączenia: Pacjenci z rozpoznaniem raka kory nadnerczy (ICD-10: C74) leczeni mitotanem
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> [26]
<u>Odpowiedź:</u> Zgodnie z najnowszymi rekomendacjami Endokrynol. Pol. 2024; 75(4). doi: 10.5603/ep.101677 każdy pacjent z rozpoznaniem raka kory nadnercza leczony mitotanem wymaga monitorowania jego stężenia w surowicy [26]
Pytanie: W odniesieniu do wnioskowanej populacji proszę o wskazanie przewidywanej liczebności populacji docelowej w kolejnych dwóch latach (z uwzględnieniem pacjentów nowych oraz kontynuujących leczenie), która mogłaby być objęta wnioskowanym świadczeniem gwarantowanym. W przypadku zaproponowania innych kryteriów kwalifikacji w pyt. 6, uprzejmie proszę o dodatkowe oszacowanie populacji wynikające z Pana/Pani propozycji. Proszę podać źródło lub zaznaczyć, że z uwagi na brak dostępnych danych podana wartość jest oszacowaniem własnym.
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> ok. 120 osób - oszacowanie własne
<u>Odpowiedź:</u> Trudno określić konkretną liczbę chorych. Szacunkowo populacja pacjentów leczonych mitotanem w Polsce to ok. 130-160 rocznie (od kilku do ok. 40 pacjentów w poszczególnych ośrodkach specjalistycznych). W przypadku ustalania dawki leku u pacjentów, u których rozpoczyna się leczenie mitotanem oznaczenia stosuje się zazwyczaj raz w miesiącu (zazwyczaj w ciągu pierwszego roku leczenia), następnie raz na trzy miesiące. Może zachodzić konieczność dodatkowych oznaczeń.
Pytanie: Proszę o wskazanie aktualnego sposobu postępowania z pacjentami leczonymi mitotanem oraz wymagających oznaczenia stężenia w surowicy krwi. Czy obecnie prowadzone jest monitorowanie stężenia mitotanu w surowicy krwi? Jeśli tak, to proszę o wskazanie: za pomocą jakich procedura ICD-9/ świadczenie gwarantowane lub produktów rozliczeniowych określonych przez NFZ jest ono sprawozdawane? na jakim poziomie opieki te monitorowanie jest prowadzone (np. w trakcie hospitalizacji, hospitalizacji jednodniowej, w AOS itp.)?
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> Monitorowanie stężenia mitotanu w surowicy powinno być prowadzone zgodnie z wskazanym wcześniej schematem - początkowo co 3-4 tyg. do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego; następnie co 6-12 tygodni. W katalogu ICD-9 nie ma obecnie procedury rozliczeniowej, która mogłaby być zastosowana w takim przypadku. Ocenę stężenia można wykonać "zewnętrznie" w Centrum Zdrowia Dziecka. Uniwersytecki Szpital Kliniczny w Poznaniu ma podpisaną na to umowę i wysyłamy surowice do oznaczenia stężenia mitotanu za zgodą dyrekcji, na ustalonych warunkach.
<u>Odpowiedź:</u> Obecnie nie ma możliwości oznaczenia stężenia mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego. Stężenie mitotanu oznaczane jest zazwyczaj podczas hospitalizacji w oddziale endokrynologicznym lub onkologicznym prowadzącym leczenie. VV ośrodka gdańskim stężenie leku oznaczane jest podczas jednodniowej hospitalizacji pacjenta w Klinice Endokrynologii. Obecnie część ośrodków polskich wysyła badania do francuskiego laboratorium Lysosafe w ramach współpracy.
Pytanie: Proszę o wskazanie jakie: a) obecne problemy (kliniczne, systemowe, organizacyjne i in.) może rozwiązać wprowadzenie świadczenia „Oznaczenie stężenia mitotanu w surowicy krwi” do wykazu świadczeń gwarantowanych w AOS oraz b) potencjalne problemy (kliniczne, systemowe, organizacyjne i in.), dostrzega Pan/Pani w związku z możliwością realizacji wnioskowanego świadczenia.
Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii
<u>Odpowiedź:</u> Brak możliwości monitorowania stężenia mitotanu w surowicy, praktycznie uniemożliwia włączenie wymaganego leczenia pacjentom z dużym ryzykiem wznowy oraz z zaawansowanym rakiem nadnercza. Oznaczenie to jest niezbędne do zgodnego z wytycznymi postępowania terapeutycznego

<i>Odpowiedź:</i> Obecnie nie ma możliwości oznaczenia badania w ramach AOS. Pacjenci wymagają hospitalizacji celem oznaczenia stężenia leku w surowicy. Możliwość oznaczania mitotanu w ramach świadczenia gwarantowanego zmniejszy konieczność hospitalizacji, co niesie za sobą poprawę bezpieczeństwa pacjenta - zmniejszenie ryzyka infekcji szpitalnej, brak konieczności hospitalizacji to pozytywny aspekt psychologiczny dla pacjenta, a także redukcja kosztów hospitalizacji.
Pytanie: Proszę o wskazanie, według Pani/Pana wiedzy, proponowanych warunków realizacji wnioskowanego świadczenia z uwzględnieniem: a) wymagań formalnych (warunków organizacyjnych np. wskazanie poradni specjalistycznych), b) wymagań względem personelu, sprzętu i aparatury medycznej, c) dostępności badań lub procedur medycznych (np. innych badań/świadczeń bez których monitorowanie stężenia mitotanu nie jest możliwe do przeprowadzenia), d) organizacji udzielania świadczeń, e) pozostałych wymagań (np. częstotliwość oraz krotności wykonywania badań na pacjenta lub w danym przedziale czasowym np. w roku).
<i>Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii</i>
<i>Odpowiedź:</i> Badanie jest wykonywane w IPCZD w Warszawie, w związku z tym wymaga „transportu materiału biologicznego”. Badanie wykonywane jest u każdego pacjenta 4-10 x w roku.
<i>Odpowiedź:</i> • świadczenie w ramach specjalistycznej opieki endokrynologicznej i onkologicznej prowadzących leczenie pacjentów z ACC, • specjalistyczne laboratorium medyczne posiadające możliwość wykonywania badań metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrofotometrią mas, • możliwość pobrania próbki krwi do badania i wysłanie do laboratorium wykonującego badania powinno być możliwe w laboratorium ośrodka prowadzącego leczenie, • możliwość wykonania oznaczeń: przynajmniej raz miesiącu, po ustaleniu indywidualnej dawki, co najmniej raz na 3 miesiące. W związku z wąskim zakresem terapeutycznym mitotanu w trudności w ustaleniu optymalnej dawki leku może zachodzić konieczność większej częstotliwości wykonywania oznaczeń.
Pytanie: Proszę o wskazanie czy wnioskowane świadczenie wymaga od świadczeniodawców dostosowania posiadanego sprzętu oraz aparatury medycznej oraz zmian w zakresie wymaganych kompetencji personelu
<i>Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii</i>
<i>Odpowiedź:</i> nie
<i>Odpowiedź:</i> Należy zasięgnąć opinii kierowników laboratoriów analitycznych w ośrodkach prowadzących leczenie pacjentów z ACC. • laboratorium diagnostyczne posiadające wyposażenie umożliwiające oznaczenie metodą chromatografii cieczowej sprzężonej ze spektrofotometrią mas i wykwalifikowany personel.
Pytanie: Czy znane są Panu/Pani dowody naukowe (badania lub rejestry kliniczne, opracowania wtórne jak przeglądy systematyczne, raporty oceny technologii medycznych, wytyczne praktyki klinicznej, modelowe rozwiązania organizacyjne w innych krajach itp.), które powinny zostać uwzględnione w niniejszym procesie oceny
<i>Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii</i>
<i>Odpowiedź:</i> Oznaczanie stężenia mitotanu w surowicy krwi jest niezbędne u pacjentów, u których włączono leczenie mitotanem. Leczenie to wymaga monitorowania - początkowo co 3-4 tyg. do czasu osiągnięcia stężenia terapeutycznego; następnie co 6-12 tygodni. Postępowanie to jest znane i stosowane od lat. Jest zgodne z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego i Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego.
<i>Odpowiedź:</i> [26,27]
Pytanie: Proszę o oszacowanie kosztów realizacji wnioskowanego świadczenia z uwzględnieniem zaproponowanego w KŚOZ oszacowania wstępnych skutków finansowych, kosztów jednostkowego badania, docelowej populacji pacjentów, częstotliwości wykonywania świadczenia opieki zdrowotnej rocznie oraz warunków realizacji wnioskowanego świadczenia
<i>Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii</i>
<i>Odpowiedź:</i> Koszt jednego badania to 203zł; szacowana liczba pacjentów rocznie – ok. 120 osób; badanie wykonywane jest 4-10 razy w roku.

Odpowiedź: Dokładny koszt jednostkowego badania jest dla mnie trudny do przedstawienia. Szacunkowy koszt badania to 210–400 zł plus koszty transportu do laboratorium wykonującego badanie (na podstawie: <https://badania.czd.pl>; <https://www.synevo.pl/mitotan/>). Częstość wykonywania oznaczeń oraz populacje pacjentów leczonych mitotanem podano w punktach powyżej.

Pytanie: Proszę o wskazanie mocnych i słabych stron wnioskowanego świadczenia

Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii

Odpowiedź: Jak wyżej. Monitorowanie pozwala na ustalenie dawki terapeutycznej i toksycznej co pozwala na optymalny dobór terapii u ciężko chorych pacjentów

Odpowiedź:

	Mocne strony / Korzyści	Słabe strony / Ograniczenia i ryzyka
Z perspektywy pacjentów:	• regularna kontrola stężenia leku • krótszy czas oczekiwania na wynik a tym samym możliwość szybszej korekcji dawki leku • mniejsza częstość działań niepożądanych • brak konieczności pobytu w szpitalu celem oznaczenia stężenia leku • mniejsze narażenie na infekcje szpitalne • uniezależnienie od laboratoriów zagranicznych • ułatwienie logistyczne dla pacjenta – brak konieczności ustalania terminu hospitalizacji	• brak
Z perspektywy świadczeniodawców / systemu ochrony zdrowia:	• ułatwienie kontroli prowadzonego leczenia • możliwość oznaczenia badania w ramach AOS • organizacyjne odciążenie przedstawicieli ochrony zdrowia – brak konieczności kierowania pacjenta na hospitalizację, ustalania terminu hospitalizacji, opracowywania dokumentacji pobytu szpitalnego • ujednolicenie metody oznaczenia dla polskich pacjentów	• ograniczona liczba ośrodków wykonujących oznaczenie • zapewnienie dostępności do laboratoriów wysokospecjalistycznych • koszt AOS
Z perspektywy płatnika publicznego:	• ograniczenie kosztów hospitalizacji • zmniejszenie ryzyka powikłań stosowanego leczenia • zmniejszenie kosztów leczenia powikłań	

Pytanie: Pozostałe uwagi do wnioskowanego świadczenia gwarantowanego

Prof. Marek Ruchała - Konsultant Krajowy w dziedzinie Endokrynologii

Brak odpowiedzi

Brak odpowiedzi

Załącznik 2. Strategia wyszukiwania publikacji

Tabela 12. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących monitorowania stężenia mitotanu w bazie Medline (data wyszukiwania: 4.09.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#19	Search: (((("Drug Monitoring"[Mesh]) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (follow up[Title/Abstract])) AND ((((((("Mitotane"[Mesh]) OR (mitotane[Title/Abstract])) OR (lysodren[Title/Abstract])) OR (Chlodithane[Title/Abstract])) OR (Chloditan[Title/Abstract])) OR (Khlooditan[Title/Abstract])) AND (((("Adrenocortical Carcinoma"[Mesh]) OR (adrenocortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortex cancer[Title/Abstract]))))	138
#18	Search: (("Drug Monitoring"[Mesh]) OR (monitoring[Title/Abstract])) OR (follow up[Title/Abstract])	2,102,275
#17	Search: follow up[Title/Abstract]	1,378,442
#16	Search: monitoring[Title/Abstract]	761,105
#15	Search: "Drug Monitoring"[Mesh]	24,791
#14	Search: ((((((("Mitotane"[Mesh]) OR (mitotane[Title/Abstract])) OR (lysodren[Title/Abstract])) OR (Chlodithane[Title/Abstract])) OR (Chloditan[Title/Abstract])) OR (Khlooditan[Title/Abstract])) AND (((("Adrenocortical Carcinoma"[Mesh]) OR (adrenocortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortex cancer[Title/Abstract]))	812
#13	Search: ((((((("Mitotane"[Mesh]) OR (mitotane[Title/Abstract])) OR (lysodren[Title/Abstract])) OR (Chlodithane[Title/Abstract])) OR (Chloditan[Title/Abstract])) OR (Khlooditan[Title/Abstract]))	1,437
#12	Search: Khlooditan[Title/Abstract]	3
#11	Search: Chloditan[Title/Abstract]	31
#10	Search: Chlodithane[Title/Abstract]	5
#9	Search: Mytotan[Title/Abstract] - Schema: all	0
#8	Search: lysodren[Title/Abstract]	32
#7	Search: mitotane[Title/Abstract]	1,060
#6	Search: "Mitotane"[Mesh]	901
#5	Search: (((("Adrenocortical Carcinoma"[Mesh]) OR (adrenocortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortical carcinoma[Title/Abstract])) OR (adrenal cortex cancer[Title/Abstract])	4,816
#4	Search: adrenal cortex cancer[Title/Abstract]	19
#3	Search: adrenal cortical carcinoma[Title/Abstract]	594
#2	Search: adrenocortical carcinoma[Title/Abstract]	3,854
#1	Search: "Adrenocortical Carcinoma"[Mesh]	2,295

Tabela 13. Strategia dowodów naukowych dotyczących monitorowania stężenia mitotanu w bazie Embase (data wyszukiwania: 4.09.2025 r.)

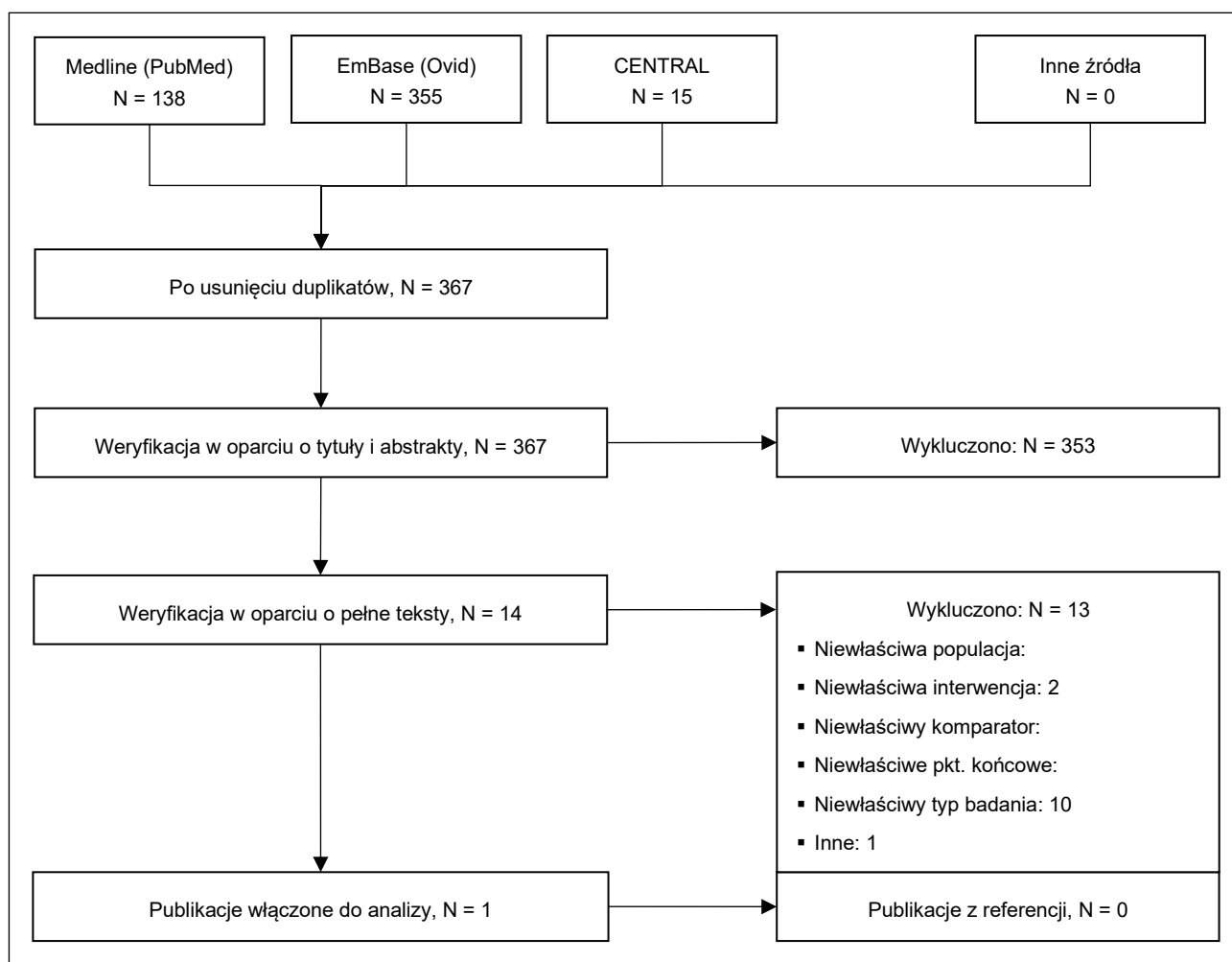
Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	exp adrenal cortex carcinoma	8964
2	adrenocortical carcinoma.ab,kf,kw,ti.	5350
3	adrenal cortical carcinoma.ab,kf,kw,ti.	845
4	adrenal cortex cancer.ab,kf,kw,ti.	14
5	1 or 2 or 3 or 4	9907
6	exp mitotane/	3380

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
7	mitotane.ab,kf,kw,ti.	1620
8	lysodren.ab,kf,kw,ti.	38
9	Chloditan.ab,kf,kw,ti.	24
10	Mytotan.ab,kf,kw,ti.	0
11	Chlodithane.ab,kf,kw,ti.	4
12	Chloditan.ab,kf,kw,ti.	24
13	Khloditan.ab,kf,kw,ti.	3
14	6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	3541
15	exp drug monitoring/	65838
16	monitoring.ab,kf,kw,ti.	1080880
17	follow up.ab,kf,kw,ti.	2288637
18	15 or 16 or 17	3300375
19	5 and 14 and 18	355

Tabela 14. Strategia wyszukiwania dowodów naukowych dotyczących monitorowania stężenia mitotanu w bazie Cochrane (data wyszukiwania: 4.09.2025 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	MeSH descriptor: [Adrenocortical Carcinoma] explode all trees	31
#2	(adrenocortical carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	76
#3	(adrenal cortical carcinoma):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
#4	(adrenal cortex cancer):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	155
#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	199
#6	MeSH descriptor: [Mitotane] explode all trees	21
#7	(mitotane):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
#8	(lysodren):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
#9	(Chloditan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#10	(Mytotan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#11	(Chlodithane):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#12	(Chloditan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#13	(Khloditan):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
#14	#6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	51
#15	MeSH descriptor: [Drug Monitoring] explode all trees	2298
#16	(monitoring):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	139205
#17	(follow up):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	395064
#18	#15 OR #16 OR #17	499833
#19	#5 AND #14 AND #18	15

Załącznik 3. Diagram selekcji badań



Załącznik 4. Publikacje wykluczone

Tabela 15. Publikacje wykluczone

Publikacja	Powód	Komentarz
Baudin 2001	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Budair 2022	Rodzaj badania	Abstrakt konferencyjny.
Daffara 2008	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Faggiano 2006	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Heilmann 2001	Inne	Artykuł w języku niemieckim.
Kerkhofs 2014	Interwencja	Badanie dotyczyło zmienności poziomu mitotanu w osoczu w ciągu dnia.
Khorram-Manesh 1998	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Mauclere-Denost 2012	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Puglisi 2019	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Puglisi 2020	Interwencja	Badanie dotyczyło wpływu stężenia mitotanu w osoczu na wyniki leczenia pacjentów
Szpak-Ulczok 2022	Rodzaj badania	Abstrakt konferencyjny.
Terzolo 2000	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.
Zancanella 2006	Rodzaj badania	Badanie jednoramienne bez analizy w podgrupach.

Załącznik 5. Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 16 Charakterystyka publikacji włączonych do przeglądu systematycznego

Publikacja	Cel i metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Wängberg 2010 Kraj: Szwecja Źródło finansowania: Szwedzka Rada Badawcza (nr grantu 5220); Szwedzkie Towarzystwo Raka (nr grantu 654).	Cel: ocena długoletniego przeżycia po leczeniu chirurgicznym połączonym z monitorowaniem terapii mitotanem, (aby zredukować efekty uboczne leku). Informacje o badaniu: retrospektywna analiza kohorty, jednoośrodkowe, jednoramienne, w ośrodku referencyjnym w latach 1979 – 2007, użycie techniki GC-ECD z osocza krwi do monitorowania poziomu mitotanu.	Populacja docelowa: Pacjenci chorzy na raka kory nadnerczy poddani intensywnemu, celowanemu leczeniu operacyjnemu. Kryteria włączenia: - Rozpoznanie jednostki chorobowej, potwierdzone histopatologicznie po operacji, z oceną złośliwości wg Weiss score (≥ 4). - Leczenie chirurgicznie w ośrodku badawczym w latach 1979 – 2007. - Świadoma zgoda na leczenie mitotanem - Kompletna dokumentacja medyczna historii choroby. Kryteria wykluczenia: - Pacjenci z rozpoznaną inną jednostką chorobową, leczeni w innym ośrodku badawczym. - Brak kompletnej dokumentacji historii choroby. - Brak zgody na leczenie mitotanem. - Nietolerancja mitotanu, prowadząca do ciężkich działań niepożądanych. Charakterystyka populacji: n=43 pacjentów (20 mężczyzn i 23 kobiety, mediana wieku 54 lata, zakres 20 – 84 lata).	- Przeżycie z chorobą (ang. alive with disease). - Zgon z innej przyczyny, niezwiązany z rakiem kory nadnerczy. - Zgon z powodu raka kory nadnerczy. - Brak oznak choroby (remisja).

Załącznik 6. Opis skali Weissa stosowanej do oceny guzów kory nadnercza z podejrzeniem ACC

Tabela 17. Skala Weissa

Definicja skali	Waga punktowa	
	0	1
Stopień zróżnicowania jąder komórkowych* (ang. nuclear grade)	1 i 2	3 i 4
Liczba mitoz (ang. mitoses)	≤ 5 dla 50 pól $\times 400$	≥ 6 dla 50 pól $\times 400$
Nietypowe mitozy (ang. atypical mitoses)	Nie	Tak
Komórki jasne (ang. clear cells)	$> 25\%$	$\leq 25\%$
Rozproszenie (ang. diffuse architecture)	$\leq 33\%$ powierzchni	$> 33\%$ powierzchni
Zlewna martwica (ang. confluent necrosis)	Nie	Tak
Inwazja żylna (ang. venous invasion)	Nie	Tak
Inwazja zatokowa (ang. sinusoidal invasion)	Nie	Tak
Naciekanie torebki (ang. capsular infiltration)	Nie	Tak

*Zgodnie z kryterium Fuhrmana: stopień 1 (jądra komórkowe są małe, okrągłe, jednorodne, bez widocznych jądererek), stopień 2 (jądra są nieco większe i lekko nieregularne, z widocznymi jąderkami przy powiększeniu $\times 400$), stopień 3 (jądra są wyraźnie nieregularne, z dużymi jąderkami widocznymi już przy $\times 100$), stopień 4 (bardzo duże, zniekształcone jądra, często z potwornymi komórkami i bardzo nieregularną strukturą)