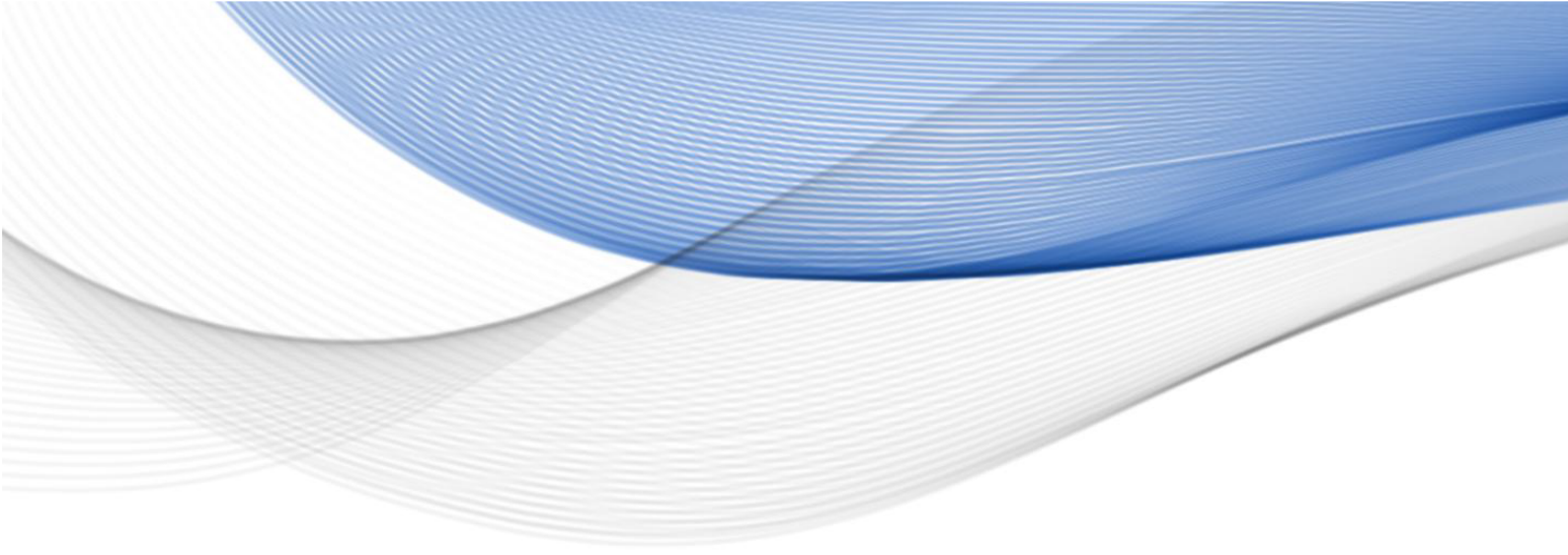




Cabometyx® (kabozantynib) w leczeniu guzów neuroendokrynnych pozatrzustkowych i trzustkowych

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, kwiecień 2026

Autorzy

[REDACTED]
[REDACTED]

Konsultacje

[REDACTED]
[REDACTED]

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością
ul. Mickiewicza 12 lokal 2a
01-517 Warszawa
tel/fax +48 22 468 05 34
kontakt@healthquest.pl
<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Ipsen Poland
Al. Jana Pawła II 29
00-867 Warszawa, Polska

Spis treści

Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	7
1 Cel analizy	9
2 Problem zdrowotny	11
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	11
2.2 Etiologia i patogenezę	16
2.3 Rozpoznawanie	18
2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie	20
2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą	21
2.6 Aktualne postępowanie medyczne	22
2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne	24
2.8 Wybór populacji docelowej	40
3 Interwencja	41
3.1 Charakterystyka interwencji	41
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	42
3.1.2 Zarejestrowane wskazania	43
3.1.3 Dawkowanie i sposób podania	43
3.1.4 Mechanizm działania	45
3.1.5 Przeciwwskazania	45
3.1.6 Przedawkowanie	45
3.1.7 Działania niepożądane	45
3.1.8 Kompetencje personelu	48
3.2 Status refundacyjny w Polsce	49
3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla leku kabozantynib (Cabometyx®)	49
3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku kabozantynib	50
3.5 Rekomendacje refundacyjne	51
3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	51
3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	55
4 Technologie opcjonalne	57
4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania	57
4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce	61
4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów	67
4.3.1 Oktreotyd	67
4.3.2 Lanreotyd	73
5 Efekty zdrowotne	79
6 Rodzaj i jakość dowodów	82

7 Podsumowanie	83
Spis rysunków	85
Spis tabel	86
Bibliografia	88

Wykaz skrótów i akronimów

5-FU	5-fluorouracyl
5-HIAA	kwas 5-hydroksyindoloocetowy (ang. <i>5-hydroxyindoleacetic acid</i>)
ACTH	hormon adrenokortykotropowy (ang. <i>adrenocorticotrophic hormone</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ASCO	Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>)
AWA	analiza weryfikacyjna
AWMSG	Walijska agencja HTA - All Wales Medicines Strategy Group
b.d.	brak danych
BSC	najlepsza terapia wspomagająca (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	Kandadyjska agencja HTA - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CAPTEM	kapecytabina + temozolomid
CgA	chromogranina A
CHD	sercowa choroba rakowiaka (ang. <i>carcinoid heart disease</i>)
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CS	zespół rakowiaka (ang. <i>carcinoid syndrome</i>)
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computed tomography</i>)
CuS	zespół Cushinga (ang. <i>Cushing's syndrome</i>)
DALY	wskaźnik określający lata życia skorygowane niesprawnością (ang. <i>disability adjusted life-years</i>)
EMA	Europejska Agencja ds. Leków (European Medicines Agency)
ENETS	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i>)
EPAR	Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające (ang. <i>European public assessment report</i>)
epNET	guz neuroendokrynnny pozatrzustkowy (ang. <i>extra-pancreatic neuroendocrine tumour</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
EUS	Endosonografia (ang. <i>endoscopic ultrasound</i>)
EUS-FNA	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa pod kontrolą EUS (ang. <i>endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration</i>)
FOLFIRI	kwas folinowy + 5-fluorouracyl + irynotekan
FOLFOX	kwas folinowy + 5-fluorouracyl + oksaliplatyna
G	stopień dojrzałości histologicznej (ang. <i>grading</i>)
G-BA	Niemiecka agencja HTA - Gemeinsamer Bundesausschuss
GEP-NET	guz neuroendokrynnny żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (ang. <i>gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumour</i>)
GHRH	hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. <i>growth hormone-releasing hormone</i>)

GI-NET	guz neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ang. <i>gastrointestinal neuroendocrine tumour</i>)
GRADE	System oceny dowodów i zaleceń - Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HAS	Francuska agencja HTA - Haute Autorite de Sante
HD-SSA	analogi somatostatyny w wysokiej dawce (ang. <i>high-dose somatostatin analogues</i>)
HR	ryzyko względne (ang. <i>hazard ratio</i>)
HTA	ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób, 10. rewizja (ang. <i>International Classification of Diseases, 10th revision</i>)
IFN-α	interferon alfa (ang. <i>interferon alpha</i>)
IQWiG	Niemiecka agencja HTA - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	populacja pacjentów leczona zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ang. <i>intention to treat</i>)
Ki-67	indeks proliferacyjny
LNETH	guz neuroendokrynnny płuca (ang. <i>lung neuroendocrine tumor</i>)
Lu	lutet
MEN1	zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (ang. <i>multiple endocrine neoplasia type 1</i>)
MIB-1	przeciwciało monoklonalne do oceny Ki-67
MRI	rezonans magnetyczny (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
mTOR	ssaczy cel rapamycyny (ang. <i>mammalian target of rapamycin</i>)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
n.d.	nie dotyczy
n.r.	nie raportowano
NANETS	Północnoamerykańskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnnych (ang. <i>North American Neuroendocrine Tumor Society</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NCPE	Irlandzka agencja HTA - <i>National Centre for Pharmacoeconomics</i>
NEC	rak neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine carcinoma</i>)
NEN	nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine neoplasm</i>)
NET	guz neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumour</i>)
NF1	neurofibromatoza typu 1 (ang. <i>neurofibromatosis type 1</i>)
NF-NEN	nieczynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>non-functional neuroendocrine neoplasm</i>)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	Brytyjska agencja HTA - National Institute for health and Care Excellence
NSE	enolaza neurospecyficzna (ang. <i>neuron-specific enolase</i>)
OR	iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
ORR	odpowiedź obiektywna (ang. <i>objective response rate</i>)
OS	przeżycie całkowite (ang. <i>overall survival</i>)
p	istotność statystyczna
PBS	Australijska agencja HTA - Pharmaceutical Benefits Scheme

PET/CT	pozytonowa tomografia emisyjna z tomografią komputerową (ang. <i>positron emission tomography/computed tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression-free survival</i>)
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, wyniki zdrowotne i typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcomes, study</i>)
pNET	guz neuroendokrynnny trzustki (ang. <i>pancreatic neuroendocrine tumour</i>)
PRRT	peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
PSGN	Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnnych (ang. <i>Polish Network of Neuroendocrine Tumours</i>)
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>Polish Society of Clinical Oncology</i>)
QoL	jakość życia (ang. <i>Quality of Life</i>)
RB	retinoblastoma
RCT	Randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną (ang. <i>randomised controlled trial</i>)
RD	różnica ryzyka (ang. <i>risk difference</i>)
RSS	schemat podziału ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
SD	odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SINEN	nowotwór neuroendokrynnny jelita cienkiego (ang. <i>small intestine neuroendocrine neoplasm</i>)
SMC	Szkocka agencja HTA - Scottish Medicines Consortium
SR	przegląd systematyczny (ang. <i>systematic review</i>)
SRI	obrazowanie receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>)
SRS	scyntygrafia receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor scintigraphy</i>)
SSA	analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatin analogues</i>)
SSR-PET/CT	PET/CT receptorów somatostatyny (ang. <i>somatostatin receptor PET/CT</i>)
SSTR	receptor somatostatynowy (ang. <i>somatostatin receptor</i>)
STZ/5-FU	streptozocyna + 5-fluorouracyl (ang. <i>streptozocin/5-fluorouracil</i>)
SYN	synaptofizyna
TNM	klasyfikacja stopnia zaawansowania klinicznego (guz-węzły-przerzuty) (ang. <i>tumour-node-metastasis</i>)
TSC	stwardnienie guzowate (ang. <i>tuberous sclerosis complex</i>)
UK	Zjednoczone Królestwo, Wielka Brytania
USG	ultrasonografia (ang. <i>ultrasonography</i>)
VEGF	czynn timer wzrostu śródbłnka nacyniowego (ang. <i>vascular endothelial growth factor</i>)
VEGFR-1 / -2 / -3	receptor czynn timer wzrostu śródbłnka nacyniowego 1/2/3 (ang. <i>vascular endothelial growth factor receptor 1/2/3</i>)
VHL	Choroba von Hippel-Lindaua (ang. <i>Von Hippel-Lindau disease</i>)
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>vasoactive intestinal peptide</i>)
ZN	Niderlandzka agencja HTA - Zorginstituut Nederland

Streszczenie

Cel

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu :

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Problem zdrowotny

Guzy neuroendokrynne (NET, ang. *neuroendocrine tumours*) to dobrze zróżnicowane nowotwory wywodzące się z komórek układu neuroendokrynnego. Najczęściej występują w przewodzie pokarmowym i płucach, choć mogą rozwijać się również w innych narządach, takich jak trzustka, gruczoł krokowy, prostata czy skóra. Część z nich ma charakter czynny hormonalnie, co oznacza zdolność do wytwarzania hormonów i innych biologicznie aktywnych substancji. Może to prowadzić do wystąpienia objawów klinicznych związanych z ich nadmiernym wydzielaniem, takich jak zespół rakowiaka.

Epidemiologia

Częstość występowania i zapadalność na nowotwory neuroendokrynne (NET) rośnie na całym świecie, a większość pacjentów jest diagnozowana w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Choroba występuje w każdym wieku, najczęściej u osób starszych - mediana wieku w chwili rozpoznania wynosi 63 lata. Globalnie zapadalność na NET szacuje się na ok. 6 przypadków na 100 000 osób rocznie, a prevalencję na ok. 35 przypadków na 100 000. W Polsce brak jest aktualnych danych epidemiologicznych dotyczących NET.

Metody leczenia

Ze względu na dużą heterogenność guzów neuroendokrynnych (NET), wybór leczenia zależy od stopnia złośliwości, zaawansowania, lokalizacji i czynności hormonalnej guza. Podstawową metodą leczenia zlokalizowanych, dobrze zróżnicowanych NET jest chirurgia. Przy dominującym zajęciu wątroby stosuje się techniki embolizacyjne lub ablacyjne w celu złagodzenia objawów i spowolnienia progresji. Leczenie systemowe NET obejmuje następujące strategie terapeutyczne:

- analogi somatostatyny, np. oktreotyd, lanreotyd;
- PRRT (peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa, ang. *peptide receptor radionuclide therapy*), z wykorzystaniem np. ¹⁷⁷Lu-DOTATATE;
- Inhibitory szlaku mTOR, np. ewerolimus;
- Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*), np. sunitynib, kabozantynib, surufatynib;
- chemioterapia - najczęściej stosowane schematy to CAPTEM, STZ/5-FU, cisplatyna lub karboplatyna z etopozydem oraz FOLFOX;
- interferon alfa.

Sytuacja refundacyjna

Obecnie kabozantynib (Cabometyx®) nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach wnioskowanego wskazania. Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 kwietnia 2026 r., aktualnie w Polsce pacjenci z nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego, leczeni są w programie lekowym B.139. radiofarmaceutyką ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. W ramach leczenia guzów neuroendokrynnych pacjenci mogą stosować również refundowaną chemioterapię: schematy oparte na karbolatynie, cisplatynie, etopozydzie, doksorubicynie, fluorouracylu, dakarbazynie, kwasie folinowym, oksaliplatynie, irynotekanie i kapecytabinie. W ramach katalogu chemioterapii finansowane są również ewerolimus, sunitynib, oktreotyd i lanreotyd. Analogi somatostatyny: (oktreotyd i lanreotyd) dostępne są również w ramach refundacji aptecznej.

Schemat PICOS

Określony w ramach niniejszej analizy problemu decyzyjnego schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) obejmuje:

- (P) populację docelową, którą stanowią:
 - dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
 - dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
- (I) wnioskowaną interwencję, którą stanowi kabozantynib (Cabometyx®);
- (C) komparatory, do których należy:
 - Najlepsze leczenie wspomagające
- (O) wyniki zdrowotne, które obejmują:
 - z zakresu skuteczności klinicznej:
 - przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*);
 - przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*);
 - obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*);
 - bezpieczeństwo i tolerancja terapii, tj. zdarzenia oraz działania niepożądane;
 - jakość życia.
- (S) typ badań, tj.:
 - opracowania pierwotne stanowiące randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną, badania bez randomizacji z lub bez grupy kontrolnej lub w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne,
 - opracowania wtórne noszące znamiona przeglądów systematycznych literatury,
 - opracowania z zakresu efektywności praktycznej.

1 Cel analizy

Celem analizy jest zdefiniowanie problemu decyzyjnego dla raportu oceny technologii medycznej przygotowywanego w związku z wnioskiem o finansowanie w ramach środków publicznych leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study type*) w odniesieniu do zastosowania leku w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- wyniki zdrowotne (O),
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanego preparatu w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentację analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentację efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegu oraz istotnych z perspektywy chorego;
- prezentację aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;

- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Nowotwory neuroendokrynne (ang. *neuroendocrine neoplasm*, NEN) to zróżnicowana grupa nowotworów wywodzących się z komórek układu neuroendokrynnego. W zależności od stopnia zróżnicowania wyróżnia się:

- **dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne (NET, ang. *neuroendocrine tumour*)**
– o różnym stopniu złośliwości (G1, G2, G3);
- **słabo zróżnicowane raki neuroendokrynne (NEC, ang. *neuroendocrine carcinoma*)**
– o wysokim stopniu złośliwości [Rindi 2022].

Guzy neuroendokrynne (NET) cechują się wolniejszym rozwojem choroby i niższym ryzykiem wystąpienia przerzutów w porównaniu z rakami neuroendokrynnymi (NEC). Rokowanie w przypadku NET jest jednak zróżnicowane i zależy od wielu czynników, w tym od typu guza. NET stanowią większość wszystkich nowotworów neuroendokrynnych, podczas gdy NEC odpowiadają jedynie za około 10-20% przypadków [Das 2021].

Ze względu na złożony charakter NET, ich klasyfikacja jest wieloaspektowa i opiera się na kryteriach kliniczno-patologicznych, uwzględniających:

- miejsce pierwotnego ogniska nowotworu;
- cechy histologiczne (które determinują stopień złośliwości nowotworu, tzw. *grade*);
- stadium zaawansowania choroby (zgodnie z klasyfikacją TNM);
- status czynnościowy – zdolność do wydzielania aktywnych biologicznie substancji i hormonów, np. serotoniny, glukagonu, insuliny, gastryny, co może prowadzić do zespołu rakowiaka lub innych zespołów związanych z nadmiarem hormonów.

Ze względu na szerokie występowanie komórek neuroendokrynnych w organizmie człowieka, guzy neuroendokrynne mogą rozwijać się w wielu narządach. Najczęściej występują w układzie pokarmowym oraz płucach. Mogą pojawić się również w innych lokalizacjach, takich jak piersi, prostata, grasicą czy skóra [ESMO 2020, Oronsky 2017, Halperin 2015].

Klasyfikacja według lokalizacji pierwotnego ogniska nowotworu

Najczęściej występujące guzy neuroendokrynne klasyfikuje się według lokalizacji guza pierwotnego jako:

- guzy neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. *pancreatic neuroendocrine tumor*);
- guzy neuroendokrynne przewodu pokarmowego (GI-NET, ang. *gastrointestinal neuroendocrine tumor*);
- guzy neuroendokrynne płuc (LNET, ang. *lung neuroendocrine tumor*).

Większość NET przewodu pokarmowego pochodzi ze środkowej części jelita (tzw. midgut), obejmującej jelito cienkie, wyrostek robaczkowy i okrężnicę wstępującą. NET trzustki i przewodu pokarmowego łącznie określa się mianem GEP-NET (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor*). W literaturze stosuje się także termin odnoszący się do guzów

neuroendokrynnych pozatrzustkowych (epNET, ang. *extra-pancreatic neuroendocrine tumor*), który odnosi się do guzów zlokalizowanych poza trzustką - czyli guzów przewodu pokarmowego, płuc i innych miejsc (w tym o nieznanej lokalizacji). Guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego i płuc różnią się istotnie pod względem genetyki molekularnej i rokowania, w związku z tym podejście terapeutyczne często różni się między tymi typami nowotworów.

Klasyfikacja histologiczna

Klasyfikacja histologiczna NET opiera się na ocenie trzech parametrów:

- ekspresji receptorów somatostatynowych (SSTR),
- liczby mitoz
- indeksu proliferacyjnego Ki-67.

Somatostatyna to hormon peptydowy, który hamuje wydzielanie hormonów i wzrost komórek. Jej działanie odbywa się poprzez pięć receptorów somatostatynowych (SSTR1-SSTR5). Receptory somatostatynowe (SSTR, ang. *somatostatin receptors*) są powszechnie ekspresjonowane na komórkach NET i stanowią ważny marker w doborze terapii [Qian 2016]. Guzy wykazujące ekspresję tych receptorów określa się jako SSTR-dodatnie, natomiast ich brak oznacza SSTR-ujemność.

Liczba mitoz i indeks proliferacyjny Ki-67 są wskaźnikami aktywności proliferacyjnej komórek nowotworowych:

- **Liczba mitoz** odzwierciedla tempo podziałów komórkowych w próbce guza (liczba mitoz w 10 dużych polach widzenia, przy powiększeniu 40× i średnicy okularu 0,5 mm, wybranych spośród 50 pól wielkości 0,2 mm²).
- **Indeks Ki-67** mierzy poziom białka Ki-67, które występuje wyłącznie w komórkach aktywnie dzielących się (procent komórek wykazujących immunohistochemiczną ekspresję MIB1 w 500 komórkach w polach o największej aktywności - tzw. *hot spot*)

Na podstawie tych parametrów histologicznych NET klasyfikuje się według stopnia histologicznej dojrzałości guza. W Tab. 1 przedstawiono klasyfikację GEP-NET według WHO [PSGN 2022a].

Tab. 1. Guzy neuroendokrynnego żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET) - klasyfikacja WHO 2019.

Typ	Stopień dojrzałości (G, Grade)	Indeks mitotyczny [mitoz/2 mm ²]	Indeks proliferacyjny Ki-67
NET G1	Niski	<2	<3%
NET G2	Średni	2-20	3-20%
NET G3	Wysoki	>20	>20% (zwykle do 50%)

W przypadku dobrze zróżnicowanych NET płuc klasyfikacja opiera się głównie na liczbie mitoz - patrz Tab. 2 [Trucco 2024].

Tab. 2. Guzy neuroendokrynne płuc - klasyfikacja WHO 2021.

Typ	Stopień dojrzałości (G, Grade)	Indeks mitotyczny [mitoz/2 mm ²]
Rakowiak typowy, NET G1	Niski	<2
Rakowiak atypowy, NET G2	Średni	2-20

Klasyfikacja TNM

System TNM służy do oceny zaawansowania klinicznego choroby na podstawie:

- rozmiaru i zasięgu guza pierwotnego (T),
- zajęcia regionalnych węzłów chłonnych (N),
- obecności przerzutów odległych (M).

Klasyfikacja ta określa anatomiczny zakres szerzenia się nowotworu, zgodnie z ogólnymi zasadami onkologii:

- Stadium I - naciek ograniczony do błony śluzowej i/lub podśluzowej,
- Stadium II - naciek obejmuje mięśniówkę lub tkanki okołonarządowe,
- Stadium III - obecność przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych,
- Stadium IV - obecność przerzutów odległych.

Pełne klasyfikacje TNM różnią się w zależności od miejsca ogniska pierwotnego (trzustka, żołądek, przewód pokarmowy oraz płuca). Poniżej przedstawiono klasyfikacje TNM dla guzów neuroendokrynnych żołądka (Tab. 3) i trzustki (Tab. 4) oraz stopnie zaawansowania klinicznego - patrz Tab. 5 [Bałdys-Waligórska 2021].

Tab. 3. Klasyfikacja TNM dla guzów neuroendokrynnych żołądka (AJCC 2017).

Klasyfikacja TNM (NET żołądka)	
Definicja guza pierwotnego (T)	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T0	Brak dowodów na obecność guza pierwotnego
T1*	Guz nacieka błazkę właściwą lub podśluzówkę i ma ≤1 cm średnicy
T2*	Guz nacieka warstwę mięśniową właściwą lub ma >1 cm średnicy
T3*	Guz nacieka przez warstwę mięśniową właściwą do tkanki podsurowiczej, bez przekroczenia surowicówki
T4*	Guz nacieka otrzewną trzewną (surowicówkę) lub inne narządy / struktury sąsiadujące
Definicja zajęcia węzłów chłonnych regionalnych (N)	
NX	Nie można ocenić węzłów chłonnych regionalnych
N0	Brak przerzutów w regionalnych węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w regionalnych węzłach chłonnych
Definicja przerzutów odległych (M)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

Klasyfikacja TNM (NET żołądka)	
M1a	Przerzuty ograniczone do wątroby
M1b	Przerzuty w co najmniej jednym pozawątrobowym miejscu (np. płuca, jajniki, węzły chłonne nieregionalne, otrzewna, kości)
M1c	Przerzuty zarówno w wątrobie, jak i poza wątrobą

*Dla wielu guzów stosuje się zapis TX(#) lub TX(m), gdzie X = 1-4, a # oznacza liczbę stwierdzonych guzów pierwotnych; w przypadku różnych kategorii T przyjmuje się najwyższą wartość.

Tab. 4. Klasyfikacja TNM dla guzów neuroendokrynnych trzustki (AJCC 2017).

Klasyfikacja TNM (p-NET)	
Definicja guza pierwotnego (T)	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony
T1	Guz ograniczony do trzustki, o średnicy <2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, o średnicy 2-4 cm
T3	Guz ograniczony do trzustki, o średnicy >4 cm, lub guz naciekający dwunastnicę albo wspólny przewód żółciowy
T4	Guz naciekający sąsiednie narządy (żołądek, śledzionę, okrężnicę, nadnercze) lub ściany dużych naczyń (pień trzewny lub tętnicę krezkową górną)
Definicja zajęcia węzłów chłonnych regionalnych (N)	
NX	Nie można ocenić węzłów chłonnych regionalnych
N0	Brak zajęcia węzłów chłonnych regionalnych
N1	Obecne zajęcie węzłów chłonnych regionalnych
Definicja przerzutów odległych (M)	
M0	Brak przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe
M1a	Przerzuty ograniczone do wątroby
M1b	Przerzuty w co najmniej jednym pozawątrobowym miejscu (np. płuca, jajniki, nieregionalne węzły chłonne, otrzewna, kości)
M1c	Przerzuty zarówno w wątrobie, jak i w lokalizacjach pozawątrobowych

Tab. 5. Grupy prognostyczne TNM dla guzów neuroendokrynnych żołądka i trzustki (AJCC 2017).

Klasyfikacja TNM	Grupa stopnia zaawansowania
T1 N0 M0	I
T2-T3 N0 M0	II
T4 N0 M0	III
Każde T N1 M0	III
Każde T, każde N M1	IV

Klasyfikacja NET czynnych hormonalnie

Nowotwory neuroendokrynne klasyfikuje się również na podstawie ich czynności hormonalnej, czyli zdolności do wydzielania biologicznie aktywnych hormonów lub peptydów, które mogą wywoływać charakterystyczne objawy kliniczne.

Z tego punktu widzenia wyróżnia się dwie grupy:

- Nieczynne hormonalnie NET (NF-NET, ang. *non-functional NET*) – nie wydzielają hormonów w ilościach wywołujących objawy kliniczne.
- Czynne hormonalnie NET (F-NET, ang. *functional NET*) – zachowują zdolność do syntezy, magazynowania i wydzielania biologicznie aktywnych hormonów lub peptydów. Wydzielane substancje mogą działać miejscowo lub ogólnoustrojowo, prowadząc do rozwoju charakterystycznych zespołów klinicznych.

F-NET występują najczęściej w trzustce i jelicie cienkim, rzadziej w płucach lub innych częściach przewodu pokarmowego. Czynne hormonalnie NET występujące w trzustce (pNET) stanowią około 30-40% przypadków wszystkich guzów neuroendokrynnych tego narządu [Alshareefy 2023]. Najczęściej występującymi postaciami są insulinoma oraz gastrinoma. Zestawienie wybranych typów F-NET przedstawiono w Tab. 6.

Tab. 6. Charakterystyka czynnych hormonalnie guzów neuroendokrynnych [PSGN 2022b, Rydzewska 2022].

Nazwa	Wydzielana substancja	Lokalizacja	Objawy
Insulinoma	Insulina	Trzustka U ok. 1% chorych możliwa lokalizacja pozatrzustkowa (dwunastnica, żołądek, drogi żółciowe, płuca)	Neuroglikopenii: bóle i zawroty głowy, zaburzenia ostrości widzenia, podwójne widzenie, zmiany w zachowaniu, splątanie, zaburzenia koncentracji, niepamięć wsteczna, senność, omamy, urojenia, drgawki, drgawki typu grand mal z utratą przytomności, śmierć Związane z wydzielaniem amin katecholowych pod wpływem hipoglikemii: zblednięcie skóry, wzmożona potliwość, drżenie rąk, nudności, kołatanie serca, uczucie głodu (częste zwiększenie masy ciała) i osłabienie
Gastrinoma	Gastryna	Dwunastnica (70%), trzustka (25%), rzadko w innych lokalizacjach (5%: żołądek, wątroba, jajnik, płuca),	Zespół Zollingera-Ellisona: uporczywy ból brzucha (u 79-100%), nudności (u 38%), wymioty (u 24%), biegunka (u 30-75%) ustępująca po zastosowaniu PPI, utrata masy ciała (u 12%), krwawienia z przewodu pokarmowego
F-PNEN wywołujący zespół rakowiaka	Serotonina, tachykininy	Trzustkowa < 1%	Zespół rakowiaka
ACTHoma	ACTH	Trzustkowa (4-16%), pozostałe pozatrzustkowe	Zespół Cushinga
Glukagonoma	Glukagon	Trzustka 100%	Rumień nekrotyczny (67-90%), nietolerancja glukozy (38-87%), zmniejszenie masy ciała (66-96%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i języka, biegunka, hipoaminoacidemia
VIPoma (zespół Venera-Morrisona, cholera trzustkowa)	VIP	Trzon trzustki (90% dorosłych), u dzieci - nadnercza, przestrzeń zaotrzewnowa, wątroba, płuca	Biegunka (90-100%), hipokaliemia, odwodnienie, kwasica, rzadziej zaczerwienienie skóry, hiperkalcemia, nietolerancja glukozy, zaburzenia czynności nerek; klasyczny zespół WDHA (biegunka, hipokaliemia, achlorhydria)
Somatostatinoma	Somatostatyna	Trzustka (55%), dwunastnica/jelito cienkie (44%)	Kamica żółciowa (65-90%), cukrzyca (63-93%), biegunka, zmniejszenie masy ciała

Nazwa	Wydzielana substancja	Lokalizacja	Objawy
GHRHoma	GHRH	Trzustka (30%), płuca (54%), jelito cienkie (7%), inne (13%)	Cechy kliniczne akromegalii
PTHrPoma	PTHrP	Trzustkowa	Zespół hiperkalcemiczny, w przypadku przerzutów w wątrobie bóle brzucha

PPI - inhibitor pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitor*); F-PNEN - funkcjonalny guz neuroendokrynnego trzustki (ang. *functional pancreatic neuroendocrine neoplasm*); ACTH - hormon adrenokortykotropowy (ang. *adrenocorticotrophic hormone*); VIP - wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. *vasoactive intestinal peptide*); WDHA - zespół biegunki, hipokaliemii i achlorhydrii (ang. *watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrome*); GHRH - hormon uwalniający hormon wzrostu (ang. *growth hormone-releasing hormone*); PTHrP - peptyd strukturalnie zbliżony do parathormonu (ang. *parathyroid hormone-related peptide*).

W obrębie przewodu pokarmowego również występują guzy neuroendokrynnne zdolne do wydzielania hormonów. Najbardziej charakterystycznym zespołem klinicznym jest zespół rakowiaka (CS, ang. *carcinoid syndrome*), który rozwija się najczęściej w przebiegu nowotworów jelita cienkiego (SINEN, ang. *small intestine NEN*) wydzielających serotoninę i inne związki o aktywności biologicznej (m.in. tachykininy, prostaglandyny, histaminy). Najczęściej objawia się on napadowymi zaczerwienieniami skóry twarzy i górnej części klatki piersiowej (flush) oraz biegunką. Dodatkowo mogą występować teleangiektazje, pelagra, bóle brzucha, napadowy skurcz oskrzeli, pogrubienie i zwłóknienie zastawki zastawki trójdzielnej oraz stenoza zastawki tętnicy płucnej. Napady objawów mogą być wywołane przez alkohol, stres, niektóre leki (np. inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny) lub potrawy bogate w tyraminę, takie jak sery, czerwone wino czy czekolada. Jednym z najpoważniejszych powikłań zespołu rakowiaka jest sercowa choroba rakowiaka (CHD, ang. *carcinoid heart disease*), rozwijająca się u 20-40% pacjentów w wyniku przewlekłej ekspozycji na serotoninę i prowadząca do uszkodzenia i zwłóknienia zastawek prawego serca. Rzadkim, ale potencjalnie śmiertelnym powikłaniem jest przełom rakowiaka, spowodowany nagłym uwolnieniem dużych ilości substancji biologicznie czynnych do krążenia, objawiający się przedłużonym zaczerwienieniem skóry, nasilonymi biegunkami, świszczącym oddechem, hipotensją, zaburzeniami rytmu serca i wstrząsem. Przełom rakowiaka może wystąpić samoistnie, w przebiegu infekcji, a także w następstwie procedur medycznych takich jak znieczulenie ogólne, zabieg chirurgiczny lub terapia radioizotopowa [Bednarczuk 2022].

W obrębie płuc wyróżnia się typowe i atypowe rakowiaki, które również mogą powodować objawy związane z nadmiernym wydzielaniem hormonów, w tym zespół rakowiaka, zespół Cushinga (CuS, ang. *Cushing's syndrome*) wynikający z wydzielania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) oraz akromegalia, będąca następstwem wydzielania hormonu uwalniającego hormon wzrostu (GHRH, ang. *growth hormone-releasing hormone*) [ESMO 2021].

2.2 Etiologia i patogeneza

Czynniki genetyczne sprzyjające rozwojowi guzów neuroendokrynnnych nie są jeszcze dobrze poznane. Wiadomo, że niektóre dziedziczne zespoły genetyczne, związane z konkretnymi mutacjami, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia tych nowotworów. Jednak takie przypadki są rzadkie – zdecydowana większość guzów neuroendokrynnnych powstaje sporadycznie [Du 2016].

Guzы neuroendokrynne o charakterze dziedzicznym są związane z zespołami genetycznymi predysponującymi do nowotworzenia endokrynnego, takimi jak:

- **MEN1** (ang. *Multiple Endocrine Neoplasia type 1*, zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1),
- **VHL** (choroba von Hippa-Lindaua),
- **NF1** (neurofibromatoza typu 1),
- **TSC** (ang. *tuberous sclerosis complex*, stwardnienie guzowate) [Papadopoulou-Marketou 2024, Liu 2025].

Spółród czynników zwiększających ryzyko rozwoju NEN wymienia się: dodatni wywiad rodzinny w kierunku chorób nowotworowych, otyłość, cukrzycę, a także palenie tytoniu i spożywanie alkoholu – zwłaszcza w odniesieniu do trzustki, płuc i jelita cienkiego [Leoncini 2015].

Szlaki molekularne prowadzące do rozwoju i przerzutów guzów neuroendokrynnych nie są jeszcze dobrze poznane. Jednak liczne badania wskazują, że kluczową rolę w tych procesach odgrywa angiogeneza oraz szlaki sygnalizacyjne czynnika wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF) [Zhang 2007, Bowen 2009]. Nadekspresję VEGF stwierdzono w guzach trzustkowych i przewodu pokarmowego [Terris 1998]. W przypadku pNET wykazano również ekspresję następujących receptorów i białek związanych z angiogenezą:

- VEGF receptor-2 (VEGFR-2) i VEGF receptor-3 (VEGFR-3),
- receptorów płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR- α i PDGFR- β),
- receptora czynnika wzrostu komórek macierzystych (c-Kit),
- CD90, CD47 oraz MET [Fjällskog 2007, Fjällskog 2003, Hansel 2003; Silva 2011].

Zwiększoną ekspresję VEGFR-2 potwierdzono również w NET przewodu pokarmowego, natomiast w guzach neuroendokrynnych płuc obserwowano podwyższone stężenia VEGF i VEGF receptora 1 (VEGFR-1) w surowicy. Aktywacja szlaku VEGF została także zidentyfikowana w mikrośrodowisku tych guzów, co wskazuje na jego znaczenie w lokalnej regulacji angiogenezy i interakcjach komórkowych w obrębie tkanki nowotworowej [Bowen 2009, Telega 2012, Bischoff 2022].

Równolegle istotną rolę w patogenezie NET odgrywa sygnalizacja przez receptor c-MET, która może być istotnym elementem molekularnych mechanizmów charakterystycznych dla guzów neuroendokrynnych. Aktywacja c-MET stymuluje wzrost komórek nowotworowych NET, a jej hamowanie może stanowić potencjalną strategię terapeutyczną [Sennino 2013]. Wykazano również, że u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (GEP-NET) wysokie poziomy c-MET korelują ze skróconym czasem przeżycia [Corti 2003].

Oprócz angiogenezy i szlaku c-MET w rozwoju guzów neuroendokrynnych uczestniczą także inne szlaki sygnalizacyjne, w tym:

- mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin*) - regulujący wzrost, proliferację i metabolizm komórek,

- RET (ang. *rearranged during transfection*) - biorący udział w procesach różnicowania i przeżycia komórkowego.

Zaburzenia w funkcjonowaniu tych szlaków prowadzą do deregulacji proliferacji komórek neuroendokrynnych, sprzyjając ich transformacji nowotworowej i progresji [Kasajima 2011, Ichihara 2004].

2.3 Rozpoznawanie

Rozpoznawanie guzów neuroendokrynnych (NEN) jest procesem złożonym i wieloetapowym. Zazwyczaj rozpoczyna się od podejrzenia klinicznego, które może wynikać z obecności objawów miejscowych lub zespołów hormonalnych. Istotnym elementem jest także dokładny wywiad rodzinny, zwłaszcza w kierunku zespołów genetycznych, takich jak MEN-1. Trudność w diagnostyce polega na tym, że objawy NEN są często niespecyficzne, a w przypadku guzów nieczynnych hormonalnie mogą przez długi czas nie występować wcale. Wiele przypadków wykrywa się więc przypadkowo, np. podczas badań obrazowych wykonywanych z innych przyczyn.

Ostateczne rozpoznanie i klasyfikacja guzów neuroendokrynnych wymagają połączenia wyników badań biochemicznych, obrazowych i histopatologicznych. Dopiero kompleksowa ocena pozwala określić lokalizację guza pierwotnego, obecność ewentualnych przerzutów, a także ustalić stopień złośliwości (*grading*) oraz stadium zaawansowania choroby według klasyfikacji TNM.

Diagnostyka biochemiczna

Pierwszym krokiem po wzbudzeniu podejrzenia jest ocena biochemiczna. W badaniach laboratoryjnych najpierw sięga się po markery nieswoiste: przede wszystkim oznacza się stężenie **chromograniny A (CgA)** – białka wydzielanego przez komórki neuroendokrynnie. Markery swoiste dobiera się według obrazu klinicznego. W przypadku zespołu rakowiaka, który wiąże się z nadmiarem serotoniny, podstawowym testem jest oznaczenie metabolitu **5-hydroksyindolooctowy (5-HIAA)** w dobowej zbiórce moczu. Jeśli wynik 5-HIAA jest niejednoznaczny, pomocne może być oznaczenie poziomu **serotoniny**. W przypadku podejrzenia odpowiednich zespołów hormonalnych, oznacza się również **hormony specyficzne dla danego zespołu**, w zależności od występujących u pacjenta objawów klinicznych [Szczeklik 2025, PSGN 2022a].

Diagnostyka obrazowa

Kolejnym etapem diagnostyki guzów neuroendokrynnych są badania obrazowe, które odgrywają kluczową rolę w lokalizacji guza pierwotnego oraz ocenie ewentualnych przerzutów. Klasyczne techniki, takie jak **CT**, **USG** czy **MRI**, znajdują zastosowanie głównie w ocenie stopnia zaawansowania choroby oraz w monitorowaniu odpowiedzi na leczenie. Dobór konkretnej metody obrazowania zależy od przypuszczalnej lokalizacji ogniska pierwotnego oraz zaawansowania procesu nowotworowego [PSGN 2022a]. W ostatnich latach istotny rozwój odnotowały **techniki endoskopowe**, które umożliwiają dokładniejszą ocenę zmian zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego. Szczególnie przydatna w diagnostyce małych guzów jest **endosonografia (EUS)** - metoda łącząca klasyczne badanie endoskopowe z ultrasonografią. Pozwala ona na bardzo precyzyjne określenie lokalizacji zmiany oraz pobranie materiału do badania histopatologicznego [Song 2025].

Kluczową rolę w diagnostyce guzów neuroendokrynnych odgrywają badania radioizotopowe z obrazowaniem receptorów somatostatynowych (SRI, ang. *somatostatin receptor imaging*). Większość dobrze zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych (NEN) wykazuje nadekspresję receptorów somatostatynowych na powierzchni komórek, co umożliwia ich precyzyjną wizualizację metodami medycyny nuklearnej. Obecnie za standard w diagnostyce tej grupy nowotworów uznaje się obrazowanie PET/CT z użyciem radioznaczników wiążących się z receptorami SSR (SSR-PET/CT). Najczęściej stosuje się ligandy znakowane galem-68, takie jak ^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTATOC czy ^{68}Ga -DOTANOC. W przypadku guzów o wyższym stopniu złośliwości (G2-G3) lub o niskiej ekspresji receptorów somatostatynowych, stosuje się obrazowanie [^{18}F]FDG-PET/CT. Starszą, nadal wykorzystywaną w niektórych ośrodkach metodą pozostaje scyntygrafia receptorowa z zastosowaniem ^{111}In -pentetreotydu (OctreoScan) [Ebner 2025, Inaba 2022, Sanli 2018].

Diagnostyka histopatologiczna

Diagnostyka histopatologiczna guzów neuroendokrynnych (NEN) może być przeprowadzana zarówno na materiale pooperacyjnym, jak i na biopsji gruboigłowej w przypadkach choroby zaawansowanej. Pierwszym etapem jest ocena mikroskopowa preparatu barwionego **hematoksyliną i eozyną**, która umożliwia wstępne rozpoznanie guza neuroendokrynnego na podstawie charakterystycznych cech morfologicznych i cytologicznych komórek nowotworowych.

Neuroendokrynni charakter guza potwierdza się w badaniu immunohistochemicznym poprzez wykazanie ekspresji markerów neuroendokrynnych, spośród których standardowo oznacza się **chromograninę A (CgA)** i **synaptofizynę (SYN)**. Markery te uznawane są za najbardziej czułe i swoiste w diagnostyce NEN. W wybranych przypadkach wykonuje się dodatkowe barwienia immunohistochemiczne dla hormonów peptydowych, takich jak gastryna, insulina, glukagon czy serotonina, w celu potwierdzenia źródła objawów klinicznych. Należy jednak pamiętać, że nie zawsze występuje pełna zgodność między ekspresją hormonalną a obrazem klinicznym, ponieważ część guzów może syntetyzować substancje biologicznie czynne, ale ich nie wydzielać.

Istotnym elementem oceny jest również określenie aktywności proliferacyjnej komórek nowotworowych przy użyciu przeciwciała MIB-1, co umożliwia oznaczenie **indeksu proliferacyjnego Ki-67** oraz **liczby figur mitotycznych**. Na tej podstawie określa się stopień złośliwości histologicznej (G1-G3). W przypadku rozbieżności pomiędzy wynikami obu metod przyjmuje się wyższy stopień złośliwości.

Do badań uzupełniających mogą należeć:

- ocena ekspresji receptora somatostatynowego typu 2 (SSTR2) - szczególnie w sytuacjach, gdy nie można wykonać obrazowania receptorowego,
- analiza mutacji genów DAXX, ATRX, p53 i RB, pomocna w różnicowaniu pomiędzy dobrze zróżnicowanymi NET G3 a słabo zróżnicowanymi NEC G3 [ESMO 2020].

2.4 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Guzy neuroendokrynne mogą przez długi czas przebiegać bezobjawowo, ponieważ substancje przez nie wydzielane są inaktywowane w wątrobie po przejściu przez krążenie wrotne. Dopiero gdy dochodzi do przerzutów do wątroby, substancje te omijają detoksykację i trafiają bezpośrednio do krążenia ogólnego, co prowadzi do pojawienia się objawów klinicznych. Wczesne symptomy NET mogą obejmować ból brzucha, objawy niedrożności jelit, krwawienie lub symptomy wynikające z przerzutów wątrobowych. Guzy zlokalizowane poza układem pokarmowym (np. guzy płuc i przestrzeni zaotrzewnowej) mogą szybciej wywoływać objawy, ponieważ hormony trafiają od razu do krwioobiegu ogólnego [Szczeklik 2025].

U pacjentów, u których guz neuroendokrynnny rozprzestrzeni się na wątrobę lub inne części ciała, może wystąpić zespół rakowiaka w wyniku nadmiaru hormonów. Objawy zespołu rakowiaka obejmują: napadowe zaczerwienienia skóry (*flushing*), wzdęcia, biegunki, świszczący oddech lub trudności z oddychaniem, zawroty głowy, czasem obrzęk, nadmierne pocenie, tachykardia. Długotrwałe podniesiony poziom serotoniny może prowadzić do zwłóknienia tkanek, szczególnie wsierdza prawej części serca, co skutkuje wadami zastawki trójdzielnej lub pnia płucnego. W przypadku NET płuca może dojść do zmian w lewym przedsionku. Zwłóknienie zaotrzewnowe może powodować utrudniony odpływ moczu i niedokrwienie jelit na skutek niedrożności tętnic trzewnych. W zaawansowanej chorobie często występuje utrata masy ciała. Zdarzają się również zmiany skórne, teleangiektacja (rozszerzenie naczynek krwionośnych skóry) związane z niedoborem tryptofanu. Niekiedy dochodzi również do ektopowego wydzielania przez guzy hormonów przysadkowych, co prowadzi np. do zespołu Cushinga (przy wydzielaniu ACTH przez guz oskrzela) lub do akromegalii (w wyniku nadmiaru GHRH) [Szczeklik 2025].

Guzy czynne hormonalnie oraz objawy związane z zespołem rakowiaka występują u znacznej części pacjentów z NET trzustki, przewodu pokarmowego oraz płuc. Badania wykazują, że zespół rakowiaka występuje u około 20% pacjentów z NET przewodu pokarmowego i płuc, natomiast 30-40% chorych z NET trzustki ma guzy czynne hormonalnie [ESMO 2020, Halperin 2017, Öberg 2017].

Wskaźniki przeżycia pacjentów z NET różnią się znacznie w zależności od lokalizacji guza pierwotnego, jednak 5-letnie przeżycie wśród pacjentów z NET w stadium IV wynosi konsekwentnie mniej niż 50%, niezależnie od miejsca występowania.

Wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynne trzustkowe (pNET) i pozatrzustkowe mają zasadniczo lepsze rokowanie niż nowotwory nisko zróżnicowane, ale perspektywa przeżycia jest bardzo zróżnicowana i zależy przede wszystkim od stopnia złośliwości, stopnia zaawansowania oraz lokalizacji guza pierwotnego. Rokowanie u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi pNET lub nowotworami neuroendokrynnymi jelita grubego jest gorsze niż u pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi jelita cienkiego (SI-NET) [ESMO 2020].

Mediana przeżycia pacjentów z pNET G1 i G2 wynosi 42 miesiące. Wśród chorych, u których nowotwór jest ograniczony do trzustki, mediana przeżycia sięga 136 miesięcy, lecz zmniejsza się do 77 miesięcy w przypadku występowania przerzutów do węzłów chłonnych. U 64%

pacjentów chorobę rozpoznaje się dopiero w stadium z przerzutami odległymi, w którym mediana przeżycia wynosi zaledwie 24 miesiące [Howe 2020]. Z kolei mediana przeżycia w przypadku NEN jelita cienkiego wynosi od około 70 miesięcy (w stadium uogólnionym z przerzutami odległymi) do około 170 miesięcy (w stadium zaawansowania lokoregionalnego). W zależności od stopnia zróżnicowania histologicznego, mediana ta waha się od około 30 miesięcy dla NET G3 do około 160 miesięcy dla NET G1 [Bednarczuk 2022].

2.5 Epidemiologia i obciążenie chorobą

Choć guzy neuroendokrynne (NET) wciąż zaliczane są do nowotworów rzadkich, w ostatnich dekadach obserwuje się istotny wzrost liczby ich rozpoznań. Zjawisko to wynika zarówno z rzeczywistego zwiększenia zachorowalności, jak i z postępu w diagnostyce obrazowej, laboratoryjnej oraz ze wzrostu świadomości klinicznej wśród lekarzy [Das 2021, Dasari 2017]. Obecnie guzy neuroendokrynne stanowią coraz poważniejszy problem zdrowia publicznego – zgodnie z danymi raportowanymi w jednym z badań populacyjnych należą już do dziesięciu najczęściej występujących nowotworów w Anglii, a w obrębie przewodu pokarmowego są drugim najczęstszym nowotworem po raku jelita grubego [White 2022].

W Stanach Zjednoczonych standaryzowany względem wieku współczynnik zachorowalności na NET wzrósł 6,4-krotnie w latach 1973-2012. Wzrost ten dotyczył wszystkich lokalizacji guzów pierwotnych oraz wszystkich stopni złośliwości. Równolegle odnotowano systematyczny wzrost prevalencji - 20-letnia prevalencja ograniczona w czasie zwiększyła się z 6 przypadków na 100 000 osób w 1993 roku do 48 przypadków na 100 000 osób w 2012 roku [Dasari 2017].

Guzy neuroendokrynne mogą występować w każdym wieku, jednak najczęściej rozpoznaje się je u osób starszych. W badaniu populacyjnym obejmującym 85 131 pacjentów z NET zarejestrowanych w bazie SEER w latach 1995-2014 mediana wieku w momencie rozpoznania wynosiła 63 lata. Częstość występowania była podobna u kobiet i mężczyzn (odpowiednio 52,4% i 47,6%) [Sackstein 2018].

Częstość występowania i zapadalność na nowotwory neuroendokrynne (NET) rośnie na całym świecie, a większość pacjentów jest diagnozowana w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami. Na świecie zapadalność na nowotwory neuroendokrynne szacuje się na około 6 przypadków na 100 000 osób rocznie, a ich rozpowszechnienie na około 35 przypadków na 100 000 osób [Durma 2023]. Nie zidentyfikowano jednak aktualnych danych dotyczących zapadalności i chorobowości NET w Polsce.

Z punktu widzenia zdrowia publicznego szczególne znaczenie ma fakt, że choroba ta ma zwykle powolny, przewlekły przebieg i często jest diagnozowana z kilkuletnim opóźnieniem – średnio po około 4,5 roku od wystąpienia pierwszych objawów [Basuroy 2018]. Pacjenci z postępującymi NET ponoszą wysokie obciążenie kosztami opieki zdrowotnej, w dużej mierze wynikające z leczenia ich nowotworów neuroendokrynnych. Późne rozpoznanie przekłada się na bardziej zaawansowany stopień choroby w momencie diagnozy, a tym samym na większe potrzeby terapeutyczne i ekonomiczne. Leczenie wymaga zaawansowanych i kosztownych terapii, takich jak radioizotopowa terapia celowana (PRRT), leczenie chirurgiczne oraz nowoczesne leki biologiczne. Istnieje ograniczona liczba zarejestrowanych terapii dla pacjentów z NET, u których dochodzi do progresji choroby

podczas leczenia systemowego. Znaczna część pacjentów doświadcza progresji pomimo zastosowania wielu linii terapii. Ponadto chorzy wymagają regularnych i długotrwałych kontroli specjalistycznych, obejmujących badania obrazowe, laboratoryjne oraz konsultacje wielospecjalistyczne.

Z perspektywy społecznej, NET prowadzą do znacznego obniżenia jakości życia pacjentów. Objawy choroby często utrudniają codzienne funkcjonowanie i ograniczają aktywność zawodową. Globalne badanie ankietowe wykazało, że pacjenci z NET doświadczenia istotnego obciążenia fizycznego i psychicznego wynikającego zarówno z samej choroby, jak i złożonego leczenia [Singh 2016]. Jakość życia związana ze stanem zdrowia (HRQoL) jest obniżona u pacjentów z postępującymi NET po wcześniejszym leczeniu systemowym, dlatego nowe terapie powinny opóźniać progresję, aby utrzymać jakość życia jak najdłużej.

Nowe leczenie, które wydłuży czas przeżycia wolny od progresji (PFS) u pacjentów po progresji choroby, mogłoby odpowiedzieć na istotną, niezaspokojoną potrzebę kliniczną w populacji chorych na nowotwory neuroendokrynne (NET). W obszarach terapeutycznych, gdzie dostępnych jest niewiele skutecznych opcji (np. w przypadku NET płuc), oraz w podgrupach pacjentów, u których możliwości leczenia są ograniczone ze względu na status receptorów somatostatynowych (SSTR), charakter czynnościowy nowotworu lub jego stopień złośliwości, wprowadzenie nowej terapii mogłoby zapewnić alternatywną opcję leczenia po progresji - niezależnie od cech choroby. W efekcie pozwoliłoby to nie tylko opóźnić dalszy rozwój nowotworu, ale także poprawić ogólne rokowanie pacjentów.

W obecnym krajobrazie terapeutycznym wprowadzenie nowej, skutecznej terapii mogłoby ograniczyć konieczność stosowania leczenia poza wskazaniami rejestracyjnymi (*off-label*), często niepopartego silnymi dowodami naukowymi - takiego jak chemioterapia, interferon alfa (IFN α) czy inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI), które zazwyczaj nie były oceniane w randomizowanych badaniach klinicznych (RCT).

Co istotne, nowa terapia powinna nie tylko wydłużać PFS w stadium po-progresywnym, ale również wspierać utrzymanie jakości życia (HRQoL) pacjentów z zaawansowaną chorobą, odpowiadając ich preferencjom terapeutycznym - być dobrze tolerowana, skuteczna i nieinwazyjna w sposobie podawania. Dodatkowo, jej zastosowanie powinno być uzasadnione ekonomicznie - charakteryzować się korzystnym profilem koszt-efektywności i stanowić efektywne wykorzystanie zasobów w ramach ograniczonych budżetów systemów ochrony zdrowia.

Tym samym nowa opcja terapeutyczna w leczeniu NET mogłaby jednocześnie zaspokoić istotne potrzeby kliniczne i ekonomiczne, poprawiając rokowania pacjentów oraz wspierając zrównoważone funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej.

2.6 Aktualne postępowanie medyczne

Ze względu na heterogenność guzów neuroendokrynnych, strategie leczenia zależą od wielu czynników, w tym od stopnia złośliwości, zaawansowania choroby, lokalizacji guza oraz jego statusu czynnościowego.

Podstawową metodą leczenia zlokalizowanych i dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnych jest **chirurgia**. Może być stosowana u pacjentów z przerzutami – w celu kontroli objawów oraz maksymalnej cytoredukcji (usunięcia jak największej masy guza, tzw.

debulking) lub w połączeniu z innymi terapiami, takimi jak chemioterapia, aby zmniejszyć ryzyko nawrotu choroby [Kenney 2025]. W przypadkach dominującego zajęcia wątroby można zastosować leczenie miejscowe ukierunkowane na ten narząd. Ich celem jest złagodzenie objawów hormonalnych i związanych z masą guza, opóźnienie rozwoju niewydolności wątroby, ograniczenie ryzyka wystąpienia serca rakowiaka, a także potencjalne zwiększenie skuteczności leczenia systemowego. Do najczęściej stosowanych metod należą: embolizacja, chemoembolizacja oraz radioembolizacja tętnicza, a także terapie ablacyjne, w tym ablacja mikrofalowa i krioablacja [Rabei 2023].

W leczeniu NET wyróżnia się następujące kategorie terapii systemowej [ESMO 2020, PSGN 2022a, Ye 2025]:

- **Analogi somatostatyny (SSA)** – stanowią podstawę leczenia guzów wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych (SSTR). Wiążą się z receptorami somatostatynowymi (głównie SSTR2 i SSTR5) na komórkach guza, hamując wydzielanie hormonów i czynniki wzrostu oraz pośrednio ograniczając proliferację komórek nowotworowych. Do najczęściej stosowanych leków z tej grupy należą:
 - **Oktreotyd** (Sandostatin[®], Sandostatin LAR[®]) ;
 - **Lanreotyd** (Somatuline Autogel[®]).

Wymienione powyżej leki są refundowany w Polsce w ramach listy aptecznej w leczeniu objawowym guzów neuroendokrynnych oraz w ramach katalogu chemioterapii we wnioskowanym wskazaniu.

- **Interferon alfa (IFN- α)** – rozważany jako terapia antyproliferacyjna w sytuacjach, gdy inne opcje terapeutyczne zostały wyczerpane lub są niewykonalne (np. w przypadku braku ekspresji receptorów somatostatynowych). Jego skuteczność jest podobna do SSA, używany jest jednak jako lek drugiego rzutu ze względu na działania niepożądane. IFN- α nie jest obecnie refundowany w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
- **Terapie celowane** – działają na określone szlaki sygnałowe komórek nowotworowych, prowadząc do zahamowania wzrostu i proliferacji komórek NET. Obejmują m.in.:
 - **Inhibitory szlaku mTOR, które hamują metabolizm, wzrost, proliferację i angiogenezę komórek nowotworowych:**
 - **Ewerolimus** (Afinitor[®], Everolimus Accord[®], Everolimus Stada[®], Ewerolimus Vipha[®]) – refundowany obecnie w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (C.91.b) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych.
 - **Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI, ang. *tyrosine kinase inhibitors*)**, które blokują głównie czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) i jego receptor (VEGFR), co prowadzi do zahamowania angiogenezy i proliferacji guza:

- **Sunitynib** (Klertis®, Sunitinib Accord®, Sunitinib Bluefish®, Sunitinib Glenmark®, Sunitinib MSN®, Sunitinib Ranbaxy®, Sunitinib Sandoz®, Sunitinib Vipharm®) – refundowany obecnie w Polsce w ramach katalogu chemioterapii (C.88.d) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u osób dorosłych.
- **Nowe TKI (np. kabozantynib, surufatynib, lenwatinib)** – substancje nierefundowane aktualnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu.
- **Chemioterapia** – rozważana zwykle u pacjentów z wysokim indeksem Ki-67 (>15%) i dużą masą guza. Najczęściej wykorzystywane schematy obejmują:
 - temozolomid w skojarzeniu z kapecytabiną (schemat CAPTEM),
 - kwas folinowy + 5-fluorouracyl + oksaliplatyna (FOLFOX),
 - streptozocynę z 5-fluorouracylem (STZ/5-FU),
 - cisplatynę lub karboplatynę z etopozydem.
- **Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT, ang. *peptide receptor radionuclide therapy*)** – wykorzystuje peptydy znakowane radioizotopem, które wiążą się z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję receptorów somatostatynowych (SSTR). Kompleks receptor-peptyd jest internalizowany przez endocytozę i gromadzony wewnątrz komórki, co umożliwia emisję promieniowania uszkadzającego DNA i powodującego śmierć komórki nowotworowej. PRRT stanowi opcję leczenia drugiego rzutu dla pacjentów z SSTR-dodatnimi NET, jednak jest zalecane głównie u chorych z guzami dobrze zróżnicowanymi o małej masie. Najczęściej stosowanymi radioizotopami są ¹⁷⁷Lu lub ⁹⁰Y połączone z SSA, np.:
 - ¹⁷⁷Lu-DOTATE – refundowany obecnie w Polsce w ramach programu lekowego B.139.

W wybranych przypadkach, szczególnie u chorych z małymi, bezobjawowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami o bardzo wolnym przebiegu, możliwa jest strategia aktywnej obserwacji („*watch and wait*”), polegająca na regularnym monitorowaniu choroby bez natychmiastowego leczenia [Krug 2022].

2.7 Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 08.12.2025 r. Przeszukano strony towarzystw naukowych i agencji opracowujących wytyczne praktyki klinicznej. Zidentyfikowano dokumenty wytycznych praktyki klinicznej następujących organizacji:

- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN) [PSGN 2022a, PSGN 2022b];
- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK) [PTOK 2025];
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [NCCN 2025];
- *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [ENETS 2023a, ENETS 2023b, ENETS 2023c, ENETS 2023d, ENETS 2023e, ENETS 2024];

- *European Society for Medical Oncology (ESMO)* [ESMO 2020, ESMO 2021, ESMO 2024];
- *North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)* [NANETS 2020, NANETS 2021, NANETS 2023];
- *American Society of Clinical Oncology (ASCO)* [ASCO 2023, ASCO 2025].

Ze względu na znaczący postęp w leczeniu guzów neuroendokrynnych w ostatnich latach, w niniejszym rozdziale uwzględniono jedynie najbardziej aktualne wytyczne (z ostatnich 5 lat). W przypadku polskich zaleceń PSGN omówiono ogólne wytyczne dla GEP-NET oraz szczegółowe rekomendacje dotyczące guzów trzustki. Wytyczne dla innych lokalizacji NET (jelito cienkie i wyrostek robaczkowy, jelito grube, żołądek i dwunastnica) uznano za analogiczne do ogólnych zasad GEP-NET i pominięto ich szczegółowy opis. Podobnie, w odniesieniu do wytycznych NANETS przedstawiono jedynie najnowsze zalecenia dotyczące GEP-NET, pNET oraz LNET, pomijając starsze dokumenty dotyczące NET jelita środkowego i cienkiego.

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych. W odnalezionych zaleceniach skupiono się przede wszystkim na leczeniu systemowym (analogi somatostatyny, terapie celowane, chemioterapia, PRRT), natomiast pominięto szczegółowe zalecenia dotyczące leczenia chirurgicznego, endoskopowego oraz innych metod miejscowych, które nie stanowią istotnych komparatorów w kontekście oceny skuteczności leku kabozantynib.

Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PSGN 2022 (Polska)	Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NEN) [PSGN 2022a] <i>Leczenie systemowe</i> 1. Stosowanie SSAs stanowi standardową terapię pierwszego rzutu u chorych z objawami zespołu rakowiaka oraz w wybranych czynnych hormonalnie pNETs [I, 1]. 2. U chorych z oporną na leczenie biegunką w przebiegu zespołu rakowiaka rekomenduje się dołączenie do SSA telotristatu [I, 1]. 3. SSA (lanreotyd i oktreotyd) mogą być zalecane jako terapia pierwszego rzutu w celu kontroli wzrostu guza w zaawansowanych, wolno rosnących, SSTR dodatnich G1 i pNETs, z Ki-67 do 10% [I, 1]. 4. Ewerolimus został zaaprobowany przez EMA do leczenia progresywnych pNETs G1/G2 (leczonych lub nieleczonych chemioterapią), GI-NETs oraz NETs płuc [I, 1]. W przypadku GI-NETs powinien być stosowany u chorych z wyraźnie postępującą chorobą [II, 1]. 5. Zastosowanie ewerolimusu po leczeniu PRRT jest rekomendowane w NETs jelita cienkiego, jednak zasadność stosowania tej terapii wymaga dalszych badań [V, 1]. 6. Sunitynib stanowi jedną z opcji terapeutycznych w zaawansowanych, progresywnych pNETs. <i>Analogi somatostatyny</i> 1. Leczenie SSA jest leczeniem z wyboru u chorych z GEP-NENs czynnymi i nieczynnymi hormonalnie, w okresie stabilizacji albo progresji choroby, najlepiej u chorych z niższym indeksem proliferacyjnym Ki-67 $\leq 10\%$ [I, 1]. 2. U chorych z progresją NET (szczególnie przy Ki-67 $\leq 10\%$) w czasie terapii SSA, stosowanej co 4 tygodnie, należy rozważyć zwiększanie częstotliwości dawkowania lanreotydu do 120 mg co 2 tygodnie przed zastosowaniem kolejnych linii leczenia [I, 1].

Chemioterapia

1. U chorych z NET G1/G2 chemioterapia może być rozważana wyłącznie w zaawansowanym stadium choroby. Głównym kryterium kwalifikacji do chemioterapii jest objawowy charakter choroby lub znaczna dynamika jej progresji, szczególnie w NET G2 lub NEN bez ekspresji SSSTR [II, 1].
2. W zaawansowanym NET G1/G2/G3 trzustki stosuje się leczenie zindywidualizowane, w zależności od frakcji proliferacyjnej i objawów choroby. Chemioterapia nie jest podstawowym leczeniem pierwszego rzutu (u chorych z Ki-67 < 10% – do rozważenia przy progresji w trakcie leczenia analogiem somatostatyny lub po niepowodzeniu terapii lekami celowanymi – ewerolimus lub sunitynib) [II, 1].
3. W razie choroby zagrażającej wydolności narządowej lub silnych, trudnych do opanowania objawów zaleca się zastosowanie schematu dwulekowego, optymalnie opartego na streptozocynie. Aktualnie lek jest niedostępny w Polsce; można rozważyć stosowanie schematu opartego na temozolomidzie i kapecytabinie (CAPTEM) [II, 1].
4. W NETs jelita cienkiego w większości przypadków nie zaleca się chemioterapii [V, 2B]. W tej sytuacji, a także w nowotworach innych części układu pokarmowego i o nieznanym ognisku pierwotnym, może być ona rozważana po wyczerpaniu wszystkich innych opcji terapeutycznych i stosowana wyłącznie w celu łagodzenia objawów choroby.
5. W przypadku NET G3 i NEC (Ki-67 $\geq$ 55%) można rozważyć STZ + 5-FU $\pm$ ADM lub alternatywnie kapecytabinę i temozolomid (CAPTEM) [II, 1].

Terapie celowane

1. Leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib) można rozważać wyłącznie w postępowaniu paliatywnym w zaawansowanym stadium choroby, w wysokorozróżnicowanych NETs G1/G2 trzustki [I, 1].
2. Głównym kryterium kwalifikacji do leczenia celowanego jest progresja podczas stosowania SSA lub PRRT lub chemioterapii (umiarkowana lub powolna dynamika progresji). Terapia jest zarejestrowana i dostępna w Polsce w ramach programu lekowego NFZ.
3. Standardowym postępowaniem w hormonalnie czynnych NENs jest łączenie leków celowanych z SSA celem uzyskania efektu antyproliferacyjnego oraz w celu poprawy kontroli zespołu zaburzeń hormonalnych, na przykład nawracających hipoglikemii w przebiegu przerzutowego guza o typie insulinoma [II, 2A].
4. Leczenie celowane ewerolimusem w nieczynnych hormonalnie NENs przewodu pokarmowego o lokalizacji pozatrzustkowej (NENs jelita cienkiego, jelita grubego, przerzuty do wątroby z nieznanego ogniska pierwotnego) może być rozważane po wyczerpaniu innych opcji terapeutycznych w drugim i trzecim rzucie (nieskuteczne leczenie SSA lub progresja po terapii PRRT [I, 1]). W Polsce i Unii Europejskiej terapia w tym wskazaniu jest zarejestrowana, ale w Polsce nier refundowana.
5. Obecnie brakuje dowodów potwierdzających skuteczność leczenia celowanego w NETs G3 i NECs.
6. Obecnie nie ma uzasadnienia dla leczenia celowanego o charakterze adiuwantowym (uzupełniającym) w NENs.

Terapia znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (PRRT)

1. PRRT jest wskazana w przypadku progresji choroby u pacjentów z rozsianym lub nieresekcyjnym NET, w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga [I, 2A].
2. PRRT można rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z rozsianym lub nieresekcyjnym NET, w szczególności wywodzącym się ze środkowego odcinka prajelita oraz indywidualnie w NET innych lokalizacji z potwierdzoną zwiększoną ekspresją receptorów somatostatynowych w badaniu SRI, optymalnie w stopniu 3/4 w skali Krenninga [III, 3].
3. W wyselekcjonowanych przypadkach leczenie chorych z nieresekcyjnymi GEP-NENs może być prowadzone z zastosowaniem [131 I]mIBG, po uprzednim potwierdzeniu gromadzenia znakowanego radioizotopowo analogu amin biogennych w badaniu diagnostycznym [III, 3].

Jakość materiału dowodowego

I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności.

II - Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędu systematycznego (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością.

III - Prospektywne badania kohortowe.

IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.

V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.

Siła zaleceń

1 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 3 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym o jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego. Rys. 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w GEP-NEN [PSGN 2022a]. <pre> graph TD GEP_NENs[GEP-NENs] --> Diagnostyka_patomorfologiczna[Diagnostyka patomorfologiczna] Objawy_kliniczne[Objawy kliniczne] --> Diagnostyka_biochemiczna[Diagnostyka biochemiczna] Diagnostyka_biochemiczna --> Diagnostyka_patomorfologiczna Badania_obrazowe[Badania obrazowe
(anatomiczne i funkcjonalne)] --> Diagnostyka_patomorfologiczna Diagnostyka_patomorfologiczna --> NEC[NEC] Diagnostyka_patomorfologiczna --> NET_G1_G2_G3[NET G1, G2, G3+] NEC --> Leczenie_chirurgiczne_NEC[Leczenie chirurgiczne
(choroba zlokalizowana)] Leczenie_chirurgiczne_NEC --> Chemioterapia_NEC[Chemioterapia] Chemioterapia_NEC --> Nowe_terapie_NEC[Nowe terapie] NET_G1_G2_G3 --> NF_NET[NF-NET] NET_G1_G2_G3 --> F_NET[F-NET] NF_NET --> Strategia_watch_and_wait[Strategia "watch and wait"] Strategia_watch_and_wait --> Leczenie_chirurgiczne_guzow[Leczenie chirurgiczne guza
pierwotnego i/lub przerzutów do wątroby] Leczenie_chirurgiczne_guzow --> Brak_radykalnosci[Brak radykalności zabiegu
lub nawrót choroby*] F_NET --> Leczenie_objawowe[Leczenie objawowe*] Brak_radykalnosci --> SSTR_minus[SSTR (-)] Brak_radykalnosci --> SSTR_plus[SSTR (+)] SSTR_minus --> Chemioterapia[Chemioterapia] SSTR_plus --> SSAs[SSAs] SSAs --> PRRT[PRRT] Chemioterapia --> Terapia_celowana[Terapia celowana] PRRT --> Terapia_celowana Leczenie_objawowe --> Terapia_celowana Terapia_celowana --> Progresja_choroby[Progresja choroby*] Progresja_choroby --> Nowe_terapie[Nowe terapie] Progresja_choroby --> Rozwazyc_transplantacje[Rozważyć transplantację
wątroby*] Progresja_choroby --> Terapia_ablacyjna[Terapia ablacyjna] Terapia_ablacyjna --> Selektynna_chemoembolizacja[Selektywna chemoembolizacja
Lokoregionalna radioterapia/radioembolizacja
Inne techniki ablacyjne] </pre> NET - nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>neuroendocrine tumor</i>); F-NET - czynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>functioning neuroendocrine tumor</i>); NF-NET - nieczynny hormonalnie nowotwór neuroendokrynnny (ang. <i>nonfunctioning neuroendocrine tumour</i>); SSTR (+) - obecność receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor positive</i>); SSTR (-) - brak receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor negative</i>); SSA - analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatin analogs</i>); PRRT - leczenie znakowanymi izotopowo analogami somatostatyny (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>). Wytyczne dotyczące postępowania w nowotworach neuroendokrynnnych trzustki (pNEN) [PSGN 2022b] Leczenie systemowe 1. W czynnych hormonalnie pNETs G1/G2 zaleca się SSA [1, 1], a w razie progresji choroby – dołączenie ewerolimusu [1, 1].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2. W nieczynnych hormonalnie, zaawansowanych pNETs G1/G2 zaleca się SSA (oktreotyd [I, 2A], lanreotyd [I, 1]), ewerolimus [I, 1], lub chemioterapię w przypadku zagrożenia niewydolnością narządową lub ze znacznym nasileniem objawów. W takich przypadkach stosuje się chemioterapię w skojarzeniu z drugim lekiem, np. 5-FU, głównie u chorych z NET G2 lub alternatywny schemat – kapecytabina z temozolomidem (CAPTEM) [IV, 2A], lub leczenie celowane (ewerolimus lub sunitynib po progresji na pierwszej linii leczenia) [I, 1]. 3. W pNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat TEM lub dożylny schematy FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [III, 2A]. W przypadkach NET G3 z SRI (+) można rozważyć dołączenie do ChT SSA [V, 3*]. Terapia celowana 1. Ewerolimus i sunitynib są lekami antyproliferacyjnymi o udowodnionej skuteczności w zaawansowanych pNETs G1 i G2 i stanowią jedną z wielu opcji terapeutycznych oprócz SSA, PRRT i chemioterapii ogólnoustrojowej [I, 1]. 2. Ewerolimus lub sunitynib są zalecane po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem SSA, PRRT lub chemioterapii w NETs G1/G2 trzustki [I, 1]. Można również je rozważyć jako leczenie pierwszego rzutu u pNET SSTR(-), u pacjentów, u których nie można zastosować SSA lub w przypadkach nietolerancji chemioterapii albo przeciwwskazań do niej [II, 2A]. 3. Standardowym postępowaniem jest kojarzenie leków celowanych z SSA w hormonalnie czynnych pNETs (hamowanie wzrostu guza i poprawa kontroli objawów) [II, 1]. 4. Brakuje dowodów na skuteczność terapii celowanych w NEC i NET G3 – trwają badania kliniczne [V, 3]. Chemioterapia paliatywna (choroba zaawansowana lub z przerzutami odległymi) 1. W pNETs G1 i G2 o powolnym przebiegu nie rekomenduje się ChT w pierwszej linii [V, 2A]. 2. ChT z udziałem temozolomidu i kapecytabiny (CAPTEM) lub STZ+5-FU proponuje się w drugiej i kolejnych liniach, w przypadku progresji po SSA lub PRRT lub terapii celowanej, bądź w kombinacji z wymienionymi metodami [IV, 2A]. U chorych z Ki-67 <10% w pierwszej linii należy zastosować leczenie SSA w przypadku braku przeciwwskazań. W kolejnej linii można rozważyć leczenie celowane – ewerolimus lub sunitynib [I, 1]. 3. W pNETs G2 o szybkim dynamizmie progresji można podjąć decyzję o ChT z udziałem CAPTEM lub STZ+5-FU już w pierwszej linii lub w drugiej linii w przypadku progresji po leczeniu SSA lub PRRT lub terapii celowej ewerolimusem [V, 2B]. W kolejnych liniach leczenia można rozważyć schematy: FOLFIRI, FOLFOX, CAPOX [V, 3*]. 4. W pNETs G3 rekomenduje się w pierwszej linii ChT z udziałem pochodnych 5-FU i temozolomidu (doustny schemat CAPTEM lub dożylny schematy FOLFOX lub FOLFIRI) lub alternatywnie STZ + 5-FU [II, 2A]. W kolejnych liniach preferuje się schemat z udziałem pochodnych platyny: PE lub KE [III, 2A]. W przypadkach NET G3 z SRI (+) można rozważyć dołączenie do ChT SSA [V, 3*]. Leczenie radioizotopowe 1. Leczenie radioizotopowe może być stosowane w zaawansowanych, nieresekcyjnych G1 i G2 [III, 1]. 2. W przypadku pNETs G3 można rozważać PRRT przy zachowanej wysokiej ekspresji SSTR [IV, 2B]. 3. PRRT należy rozważyć jako leczenie drugiej linii w guzach z Ki-67 < 10%. Leczenie to może stanowić alternatywę do inhibitorów kinaz tyrozynowych/ChT [IV, 2B]. Jakość materiału dowodowego <i>I - Dowody z co najmniej jednego dużego randomizowanego kontrolowanego badania klinicznego (RCT) o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędów systematycznych) lub metaanalizy poprawnie zaprojektowanych badań RCT bez istotnej heterogeniczności.</i> <i>II - Małe badania RCT lub duże badania RCT z ryzykiem błędów systematycznych (niższa jakość metodologiczna) lub metaanalizy takich badań lub badań RCT z istotną heterogenicznością.</i> <i>III - Prospektywne badania kohortowe.</i> <i>IV - Retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne.</i> <i>V - Badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów.</i> Siła zaleceń <i>1 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym wysokiej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednomyślność lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	2A - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto jednogłośnie lub wysoki poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 2B - Zalecenie oparte na materiale dowodowym niższej jakości, w stosunku do którego osiągnięto umiarkowany poziom konsensusu zespołu eksperckiego. 3 - Zalecenie oparte na materiale dowodowym o jakimkolwiek poziomie jakości, w przypadku którego nie osiągnięto konsensusu zespołu eksperckiego. Rys. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego w nowotworach endokrynnych trzustki [PSGN 2022b]. SSA – analogi somatostatyny (ang. <i>somatostatin analogues</i>); RLT (PRRT) – radioizotopowa terapia (ang. <i>radioligand therapy/radioisotope therapy</i>); CAPTEM – chemioterapia: kapecytabina + temozolomid; STZ+5-FU/ADM – chemioterapia: streptozocyna+5-fluorouracil/adriamycyna; FOLFOX – chemioterapia: oksaliplatyna+5-FU; CAPOX – chemioterapia: kapecytabina+oksaliplatyna; FOLFIRI – chemioterapia: irynotekan + 5-FU; SRI – scyntygrafia receptorów somatostatynowych (ang. <i>somatostatin receptor imaging</i>); PE – chemioterapia: cisplatyna+etopozyd; KE – chemioterapia: karboplatyna + etopozyd; FOLFIRINOX – chemioterapia: oksaliplatyna + irynotekan + 5-FU; ***choroba ograniczona do wątroby: metastazektomia (resekcja lub cytotoredukcja zmian przerzutowych), ablacja laserowa, termiczna ablacja prądem o wysokiej częstotliwości (RFA, ang. <i>radiofrequency ablation</i>); chemoembolizacja przezciężnicza (TACE, ang. <i>transarterial chemoembolization</i>); radioembolizacja, w tym selektywna wewnętrzna radioterapia (SIRT, ang. <i>selective internal radiation therapy</i>) i inne.
PTOK 2025 (Polska)	Wytyczne dotyczące postępowania w rakowiakach płuc <i>Typowy rakowiak płuca (TC, ang. typical carcinoid) z powolną progresją choroby</i> - Przy objawach hipersekrecji i potwierdzonej ekspresji receptorów somatostatynowych - wskazane stosowanie SSA <i>Atypowy rakowiak płuca (AC, ang. atypical carcinoid) w stadium zaawansowanym</i> - Chemioterapia (schematy z pochodnymi platyny lub temozolomidu) - Terapia radioizotopowa ukierunkowana na receptory somatostatyny (PRRT, np. ^{177}Lu-DOTATATE) - Ewerolimus
NCCN 2025 (Stany Zjednoczone)	(Wszystkie rekomendacje mają kategorię 2A, o ile nie wskazano inaczej) Guzy neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (dobrze zróżnicowane G1/G2) <u>Preferowane schematy leczenia</u> Kabozantynib (kategoria 1, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus lub ^{177}Lu-DOTATATE)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- Ewerolimus (kategoria 1 dla guzów нефункционujących) - PRRT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni i występuje progresja podczas leczenia oktreotydem LAR/lanreotydem; kategoria 1 dla postępujących guzów środkowego odcinka jelita) - Leczenie pierwszej linii PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, jeśli SSTR-dodatni, Ki-67 ≤ 10% i klinicznie istotne obciążenie chorobą nowotworową - Oktreotyd LAR lub lanreotyd <u>Schematy przydatne w pewnych okolicznościach</u> - W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA - rozważyć dawki powyżej standardowych: oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni). - Rozważyć radioterapię (RT) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą (z wyłączeniem przerzutów do krezki jelita cienkiego) (NE-I). - Rozważyć (w kolejności alfabetycznej): - Chemioterapię cytotoksyczną, jeśli inne opcje nie są możliwe (wszystkie kategoria 3): leki przeciwnowotworowe, takie jak 5-fluorouracyl (5-FU), kapecytabina, dakarbazyne, oksaliplatyna i temozolomid mogą być stosowane u pacjentów z chorobą postępującą. Przerzutowe guzy neuroendokrynne płuca i grasicy <u>Preferowane schematy leczenia</u> - Kabozantynib (kategoria 1, po wcześniejszym leczeniu ewerolimusem) - Ewerolimus (kategoria 1 dla нефункциональных NET płuca) - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-pozytywny i/lub z objawami hormonalnymi) <u>Schematy przydatne w pewnych okolicznościach</u> - Karboplatyna + etopozyd - Cisplatyna + etopozyd - PRRT z użyciem ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-pozytywny i progresja podczas SSA) - Temozolomid ± kapecytabina - W przypadku progresji mimo standardowych dawek SSA: rozważyć zwiększenie dawki oktreotydu LAR lub lanreotydu (jeśli SSTR-pozytywny i/lub objawy hormonalne) – kategoria 2B. Guzy neuroendokrynne trzustki (dobrze zróżnicowane G1/G2) <u>Preferowane schematy leczenia</u> - Kabozantynib (kategoria 1, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE lub sunitynib) - Ewerolimus (kategoria 1 w przypadku choroby postępującej) - Sunitynib (kategoria 1 w przypadku choroby postępującej) - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni) - PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE jako leczenie pierwszej linii (jeśli SSTR-dodatni, Ki-67 ≥10% i istotne klinicznie obciążenie guzem) - PRRT z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni i występuje progresja podczas leczenia oktreotydem LAR lub lanreotydem) (NE-J) - Temozolomid + kapecytabina (preferowane, gdy konieczna jest odpowiedź guza w celu złagodzenia objawów lub cytoredukcji) <u>Inne zalecane schematy</u> - Chemioterapia cytotoksyczna rozważana u pacjentów z dużymi, objawowymi i/lub postępującymi zmianami nowotworowymi, w tym: FOLFOX, CAPEOX <u>Schematy przydatne w pewnych okolicznościach</u> - W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA - rozważyć dawki powyżej standardowych: oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni). - Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-ujemny). - Rozważyć belzutifan u pacjentów z mutacją germinálną VHL i postępującym pNET. - Rozważyć radioterapię (RT) ± chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą (z wyłączeniem przerzutów do krezki jelita cienkiego) (NE-I). Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne (NET G3)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Korzystne cechy biologiczne (np. stosunkowo niski Ki-67 [$<55\%$], wolny wzrost, dodatnie obrazowanie PET oparte na SSTR)</u> Lokalnie zaawansowana/przerzutowa choroba (nieresekcyjna) z istotnym klinicznie obciążeniem guzem lub dowodami progresji choroby: • Udział w badaniu klinicznym (zalecane jako preferowane) • Kabozantynib • Chemioterapia (temozolomid $\pm$ kapecytabina, FOLFOX, CAPEOX, cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd) • Ewerolimus • Oktreotyd LAR lub lanreotyd (jeśli SSTR-dodatni i/lub objawy hormonalne) • W przypadku progresji podczas standardowych dawek SSA - rozważyć zwiększenie dawki: oktreotyd LAR lub lanreotyd (kategoria 2B) • Pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥ 10 mut/Mb]) • PRRT z ^{177}Lu-DOTATATE (jeśli SSTR-dodatni) (NE-J) • Sunitynib (tylko w przypadku guzów trzustki) • Rozważyć radioterapię (NE-I) $\pm$ chemioterapię opartą na fluoropirymidynach u pacjentów z miejscowo zaawansowaną, nieresekcyjną chorobą. <u>Niekorzystne cechy biologiczne (np. stosunkowo wysoki Ki-67 [$\geq 55\%$], szybki wzrost, ujemne obrazowanie PET oparte na SSTR)</u> Lokalnie ograniczona choroba (resekcyjna): • Udział w badaniu klinicznym (preferowany) • Chemioterapia neoadjuwantowa rozważana indywidualnie (np. gdy Ki-67 $\geq 55\%$) • Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd • Terapia oparta na oksaliplatynie (FOLFOX, CAPEOX) • Temozolomid $\pm$ kapecytabina. Lokalnie zaawansowana/przerzutowa choroba: • Udział w badaniu klinicznym (preferowany) • Cisplatyna/etopozyd lub karboplatyna/etopozyd • Terapia oparta na irynotekanie (np. FOLFIRI, cisplatyna + irynotekan, FOLFIRINOX) • Terapia oparta na oksaliplatynie (np. FOLFOX, CAPEOX) • Pembrolizumab (jeśli MSI-H, dMMR lub TMB-H [≥ 10 mut/Mb]) • Temozolomid $\pm$ kapecytabina • Nivolumab + ipilimumab (kategoria 2B) • Rozważyć radioterapię (RT) (NE-I) $\pm$ chemioterapię opartą na fluoropirymidynach w miejscowo zaawansowanej, nieresekcyjnej chorobie. Kategorie dowodów i konsensus 1 - w oparciu o dowody wysokiego poziomu (≥ 1 randomizowane badanie fazy 3 lub wysokiej jakości, solidne metaanalizy), istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia. 2A - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje jednolity konsensus NCCN ($\geq 85\%$ poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia. 2B - w oparciu o dowody niższego poziomu istnieje konsensus NCCN ($\geq 50\%$, ale $<85\%$ poparcia panelu), że interwencja jest odpowiednia. 3 - opierając się na jakimkolwiek poziomie dowodów, NCCN nie zgadza się, że interwencja jest odpowiednia. Kategorie preferencji Preferowany schemat - oparty na najwyższej skuteczności, bezpieczeństwie i dowodach; oraz w stosownych przypadkach, przystępności cenowej. Inne zalecane schematy - mogą być nieco mniej skuteczne, bardziej toksyczne lub oparte na mniej dojrzałych danych; lub znacznie mniej przystępne cenowo przy podobnych wynikach. Przydatne w pewnych okolicznościach - schematy, które mogą być stosowane w wybranych populacjach pacjentów (określone w zaleceniach).
ENETS 2023, ENETS 2024 (Europa)	Nieczynne hormonalnie guzy neuroendokrynne trzustki (NF-P-NET, ang. <i>nonfunctioning pancreatic NET</i>) [ENETS 2023a] Bioterapia i terapie celowane 1. Analogi somatostatyny (SSA) są zalecanym leczeniem pierwszego wyboru u pacjentów z wolno rosnącymi, SST-dodatnimi, zaawansowanymi NF-P-NET stopnia G1 i G2 [2b,A]. 2. Ewerolimus i sunitynib są zalecane u pacjentów z postępującym NF-P-NET stopnia G1 i G2 [1a,A].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	3. Ewerolimus i sunitynib mogą być rozważone w przypadku postępujących NF-P-NET stopnia G3 [3b,B]. Chemioterapia 1. Temozolomid w skojarzeniu z kapecytabiną lub streptozotocyną + 5-FU może być rozważany jako systemowe leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z przerzutowym, postępującym i/lub objawowym NF-P-NET stopnia G1-G2 [2b,B]. 2. Temozolomid w skojarzeniu z kapecytabiną może być również rozważany jako leczenie pierwszego wyboru u pacjentów z przerzutowym NF-P-NET stopnia G3 [3b,B]. PRRT 1. PRRT może być rozważone jako leczenie drugiej linii u pacjentów z NF-P-NET stopnia G1-G2, u których wynik badania SST-PET/CT jest dodatni [2b,B]. Czynne hormonalnie guzy neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. <i>pancreatic NET</i>) [ENETS 2023b] Leczenie zaawansowanych, czynnych hormonalnie guzów neuroendokrynnych trzustki • Gdy ukierunkowana terapia wspomagająca w czynnych zespołach pNET jest niewystarczająca, można rozpocząć paliatywne leczenie analogami somatostatyny (SSA). PRRT, chemioterapia, ewerolimus lub sunitynib powinny być zazwyczaj zarezerwowane dla przypadków opornych na SSA [4, B]. Guzy neuroendokrynne żołądka (gNET, ang. <i>gastric neuroendocrine tumor</i>) i dwunastnicy (dNET, ang. <i>duodenal neuroendocrine tumors</i>) [ENETS 2023c] • U pacjentów z gNET typu I*, u których wskazana jest resekcja, lecz jeśli techniki endoskopowe lub chirurgiczne nie są możliwe, odpowiednim postępowaniem jest leczenie analogami somatostatyny (SSA) [2b, A]. • Dobór leczenia systemowego w przerzutowych NET żołądka i dwunastnicy zależy od stopnia złośliwości guza i może obejmować bioterapię, ewerolimus, PRRT (terapię izotopową) oraz chemioterapię [4, B]. *gNET typu I: Związany z autoimmunologicznym zanikiem błony śluzowej dna żołądka, rozrostem komórek ECL i wysokim poziomem gastryny, G1 (G2) Guzy neuroendokrynne jelita grubego [ENETS 2023d] Leczenie systemowe w przerzutowych NET jelita grubego • Analogi somatostatyny (SSA) - zalecane jako pierwsza linia leczenia u pacjentów z receptorowo dodatnimi (SST+) NET prawej części okrężnicy [2a,A] oraz w NET pochodzących z tylnego odcinka jelita (<i>hindgut</i>) – czyli z lewej części okrężnicy i odbytnicy – jeśli guzy są SST-dodatnie i rosną powoli [2b,B]. • Ewerolimus - zalecany w przypadku progresji po wcześniejszym leczeniu; może być użyty jako leczenie pierwszej linii przy SST(-) [1b,B]. • Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) - można rozważyć po niepowodzeniu innych terapii (ewerolimus, PRRT, leczenie miejscowe), najlepiej w ramach badań klinicznych [2b,B]. • Chemioterapia - ograniczona skuteczność; nie zalecana rutynowo. Może być rozważona przy szybkim postępie choroby po innych terapiach. Preferowane schematy: fluoropirymidyna + temozolomid/oksaliplatyna [2b,C]. • PRRT (terapia radioizotopowa) - zalecana u pacjentów z SST(+) z progresją po wcześniejszym leczeniu [4,B]. Guzy neuroendokrynne wyrostka robaczkowego (aNET, ang. <i>appendiceal NET</i>) [ENETS 2023e] • W rzadkich przypadkach przerzutowych aNET postępowanie powinno być podobne do leczenia innych NET przewodu pokarmowego, biorąc pod uwagę, że w znacznej części przypadków mogą one być związane z współistniejącym nowotworem neuroendokrynnym jelita krętego [4,B]. Dobrze zróżnicowane guzy neuroendokrynne jelita cienkiego (Si-NET, ang. <i>small intestine NET</i>) [ENETS 2024] Terapia pierwszego rzutu • W przypadku zaawansowanego, nieresekcyjnego SI-NET G1 lub G2, analogi somatostatyny o przedłużonym działaniu (SSA) - lanreotyd lub oktreotyd - są leczeniem pierwszego rzutu [A,1b].

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Strategia „watch and wait” może być stosowana u wybranych pacjentów (G1, bezobjawowych, z małą masą guza i/lub stabilną chorobą) [B,2b]. • U pacjentów z zaawansowaną chorobą i zmianami SST-ujemnymi można zastosować interferon alfa (IFN-α) [A,2b] lub everolimus [A-1b], jeśli leczenie miejscowe nie jest możliwe. • U pacjentów z NET jelita cienkiego G2 i Ki-67 >10%, everolimus [A,1b] lub PRRT (terapia izotopowa) [A,1b] są opcjami leczenia u wybranych chorych. • Chemioterapia ma ograniczoną rolę i jest stosowana u pacjentów z NET G3 i/lub szybkim postępem choroby [C,4]. Pacjenci z NET G3 powinni być kwalifikowani do badań klinicznych. Leczenie po nieskuteczności terapii SSA pierwszego rzutu • Drugą linią leczenia u pacjentów z SST-dodatnim SI-NET jest PRRT [A,1b], następnie everolimus [A,1b]. • Ponowne zastosowanie PRRT [C,4] lub wysokie dawki SSA [B,2] można rozważyć w wybranych przypadkach. • Inhibitory kinaz tyrozynowych (TKI) mogą być rozważane w zależności od dostępności i refundacji, po niepowodzeniu zatwierdzonych terapii lub w SST-ujemnych NET [C-2b]. • Chemioterapia jest rzadko zalecana, z wyjątkiem NET G2 z wyższym Ki-67 (15-20%) lub NET G3 z szybkim postępem [C,3]. Zespół rakowiaka (CS) • U pacjentów z opornym CS i dominującą biegunką, do SSA należy dodać telotristat etyl [A,1a]. • Zwiększenie dawki SSA można rozważyć w opornym CS [A,3b] lub zastosować IFN-α [B,2b]. • Leczenie miejscowe lub ablacyjne, w tym chirurgia cytoredukcyjna, należy rozważyć we wczesnym etapie opornego CS [B,3a]. • PRRT stanowi opcję terapeutyczną [B,3b], zwłaszcza przy progresywnej chorobie przerzutowej. • Everolimus można rozważyć indywidualnie, w połączeniu z SSA, jeśli po wykorzystaniu innych metod występuje dalszy wzrost guza [C,4]. Jakość dowodów: 1a - Systematyczny przegląd (z jednorodnymi wynikami) randomizowanych badań klinicznych (RCT). 1b - Pojedyncze RCT z wąskimi przedziałami ufności. 2a - Systematyczny przegląd badań kohortowych. 2b - Pojedyncze badanie kohortowe lub RCT niskiej jakości. 3a - Systematyczny przegląd (z jednorodnymi wynikami) badań kliniczno-kontrolnych 3b - Pojedyncze badanie kliniczno-kontrolne. 4 - Serie przypadków lub badania kliniczno-kontrolne niskiej jakości. 5 - Opinia ekspertów bez systematycznej analizy krytycznej Kategorie rekomendacji: A - Silna B - Umiarkowana C - Słaba D - Bardzo słaba
ESMO 2020, ESMO 2021, ESMO 2024 (Europa)	Nowotwory neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NEN, ang. gastro-entero-pancreatic NEN) [ESMO 2020] Zespół rakowiaka • Analogi somatostatyny (SSA) to leczenie pierwszego wyboru w zespole rakowiaka (CS) i niektórych rzadkich czynnych pNET (np. VIPoma, glukagonoma) [I, A]. • W przypadku biegunki odpornej na SSA można zastosować telotristat etyl jako leczenie dodatkowe [I, A]. • Zwiększenie dawki SSA lub interferon alfa (IFN-α) to alternatywy w przypadku objawów opornych, choć IFN-α jest gorzej tolerowany [II, B]. • W chorobie postępującej terapia PRRT może znacząco poprawić kontrolę biegunki u pacjentów z zespołem rakowiaka [II, B]. Terapie celowane

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- SSA są zalecane jako pierwsza linia leczenia kontrolującego wzrost guza w zaawansowanych, wolno rosnących, SSTR-dodatnich NET przewodu pokarmowego i trzustki z Ki-67 $\leq 10\%$ [I, A; wynik ESMO-MCBS v1.1: 3 dla lanreotydu, 2 dla oktreotydu]. - IFN-α może być rozważony w terapii antyproliferacyjnej, gdy inne opcje są wyczerpane lub niemożliwe, szczególnie w NET środkowego odcinka jelita (midgut NET) [IV, B]. - Ewerolimus jest zatwierdzony przez EMA dla progresywnych pNET G1/G2, NF-GI i NET płuc [I, A; ESMO-MCBS: 3]. W NET przewodu pokarmowego należy go stosować przy wyraźnej progresji choroby. - Po PRRT można rozważyć ewerolimus w NET jelitowych [V, A]. - Połączenie SSA + ewerolimus nie jest zalecane w celu działania antyproliferacyjnego [II, D]. - Sunitynib to kolejna zatwierdzona opcja w zaawansowanych, progresywnych pNET [I, A; ESMO-MCBS: 3]. - Ani ewerolimus, ani sunitynib nie są zalecane w NEC G3 poza badaniami klinicznymi [V, E]. Chemioterapia - Chemioterapia systemowa (ChT) jest zalecana w zaawansowanych pNET i NEN G3 dowolnej lokalizacji [II, A]: - Streptozocyna/5-FU (STZ/5-FU) – w chorobie progresywnej [II, A]. - Temozolomid (TEM) sam lub z kapesytabiną (CAP) – jako alternatywa [II, B]. - ChT może być rozważona również przy dużej masie guza nawet bez wcześniejszej progresji [II, B]. - Cisplatyna lub karboplatyna + etopozyd to standard I linii w NEC G3 [III, A]. - Brak ustalonego leczenia II linii; można rozważyć np. FOLFIRI, FOLFOX, CAPTEM ± bewacyzumab [IV, B]. - W NET G3 odpowiedź na cisplatynę/etopozyd jest niska, więc nie zaleca się tego schematu [IV, C]. - ChT nie jest zalecana w dobrze zróżnicowanych, wolno rosnących NET przewodu pokarmowego [II, C], chyba że są one szybko progresywne lub NET G2 z Ki-67 bliskim NET G3 [V, C]. PRRT - PRRT (terapia radioizotopowa peptydowa) jest zalecana jako leczenie drugiej linii w NET jelita środkowego po progresji na SSA [I, A]. ^{177}Lu-DOTATATE jest zatwierdzony przez EMA i FDA w NET jelita środkowego [I, A; ESMO-MCBS: 4] i pNET [III, A; ESMO-MCBS: 4]. - W pNET PRRT należy stosować po niepowodzeniu innych terapii [III, A]. - U starannie dobranych pacjentów PRRT może być rozważone również w NET G3 [IV, C]. - W guzach czynnych hormonalnie (CS) SSA należy łączyć z PRRT, aby zapobiec nasileniu objawów (np. biegunki, uderzeń gorąca, kryzysu hormonalnego) [II, A]. - Często kontynuuje się SSA również po PRRT, gdyż całkowite ustąpienie objawów CS jest rzadkie [II, A]. - W guzach nieczynnych (NF-NET) nie zaleca się łączenia SSA z PRRT [IV, C], a rola SSA jako terapii podtrzymującej po PRRT jest niejasna. Rakowiaki płuc i grasicy [ESMO 2021] Leczenie objawów zespołów hormonalnych - Analogi somatostatyny (SSA) są leczeniem pierwszego wyboru w przypadku zespołu rakowiaka [V, B]. Krótkodziałające SSA (podawane dożylnie) są zalecane w okresie okołoperacyjnym [IV, A]. - Metirapon i/lub ketokonazol są lekami pierwszego wyboru w leczeniu zespołu Cushinga (CuS) [IV, B]. - SSA są również zalecane w innych zespołach czynnych hormonalnie, takich jak akromegalia lub hiperkalcemia [V, B]. Terapie systemowe - SSA są zalecane jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z typowym rakowiakiem (TC) i/lub wolno postępującą chorobą SSTR-pozytywną (LC i ThC) [IV, C]. - Ewerolimus jest zalecany: - jako pierwsza linia w przypadku atypowego rakowiaka (AC), lub

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o jako druga linia po SSA w typowych rakowiakach (TC) oraz w progresywnych, zaawansowanych LC i ThC [II, B]. • Chemioterapia oparta na dakarbazynie/temozolomidzie (pierwsza linia) oraz chemioterapia oparta na platynie (druga linia) są zalecane u pacjentów z zaawansowanymi LC, opornych lub nietolerujących ewerolimusu [IV, C]. • PRRT (radioizotopowa terapia peptydowa) - przy dodatnim wychwycie w SRI na wszystkich zmianach ocenianych wg RECIST - jest zalecana jako: - o alternatywna terapia drugiej linii (np. w niekontrolowanym zespole rakowiaka), lub - o głównie trzecia linia leczenia po SSA i/lub ewerolimusi, u pacjentów z morfologicznie progresywną lub rozległą chorobą LC i ThC [IV, B]. • Interferon alfa (IFN-α) może być alternatywą drugiej (w niekontrolowanym CS) lub trzeciej linii (po SSA i/lub ewerolimusi) u pacjentów z progresywną lub rozległą chorobą LC i ThC [IV, B]. • U pacjentów z atypowymi rakowiakami (AC) o wysokim wskaźniku proliferacji można rozważyć jako leczenie początkowe (upfront): - o ewerolimus, - o chemioterapię na bazie dakarbazyny/temozolomidu lub oksaliplatyny, - o lub w wybranych przypadkach PRRT (jeśli dodatni wychwyt w SRI) [V, C]. Nowotwory neuroendokryne o nieznanym ognisku pierwotnym (UKP-NET, ang. unknown primary NET), układu moczowo-płciowego i ginekologicznego (GUGy-NET, ang. genitourinary and gynaecological NET) oraz głowy i szyi (HN-NET, ang. head and neck NET) [ESMO 2024] • Analogi somatostatyny (SSA) są leczeniem pierwszej linii u pacjentów z zespołem rakowiaka (CS) [IV, A]. W przypadku niekontrolowanego CS można zastosować: telotristat etyl (kontrola objawów) [I, B], SSA + IFN-α [II, B], PRRT [IV, B], zwiększenie dawki SSA [IV, C], leczenie miejscowe (debulking) przerzutów [V, A]. • W zespole Cushinga zaleca się metyrapon ± ketokonazol lub osilodrostat [IV, A]; w przypadkach opornych - obustronna adrenalectomia [V, A]. • SSA są zalecane jako pierwsza linia leczenia przeciwnowotworowego u pacjentów z zaawansowanymi, SSTR-dodatnimi UKP-, GUGy- i HN-NET, Ki-67 <10% [IV, B]. • Ewerolimus jest zalecany jako leczenie pierwszej linii u pacjentów z SSTR-ujemnymi NET G1-G2 oraz jako leczenie drugiej linii (po SSA) u pacjentów z SSTR-dodatnimi, postępującymi NET [IV, B]. (Zatwierdzenie EMA i FDA dotyczy NET trzustki, przewodu pokarmowego i płuc). Leki antyangiogenne (wielokierunkowe inhibitory kinaz tyrozynowych - MKI) mogą stanowić alternatywę w tych przypadkach [IV, B]. • PRRT można rozważyć u pacjentów z SSTR-dodatnimi (na wszystkich zmianach) G1-G2 UKP-, GUGy- i HN-NET z progresją mimo SSA [IV, B]. • W progresywnych G1-G2 UKP-, GUGy- i HN-NET można zastosować chemioterapię alkilującą (dakarbazyna, temozolomid, streptozocyna + 5-FU lub kapecytabina) lub schematy oparte na oksaliplatynie (FOLFOX/CAPOX), mimo ograniczonych danych [V, B]; wybór może być wsparty oceną statusu MGMT. • Ewerolimus [IV, B] lub leki antyangiogenne (MKI) [IV, B] można również stosować jako leczenie pierwszej linii w NET G2 (Ki-67 >10%) i G3 (dobrze zróżnicowanych) UKP-, GUGy- i HN-NET. Alternatywnie, w tej grupie można rozważyć także chemioterapię alkilującą lub oksaliplatynową [IV, B]. PRRT może być zalecone u pacjentów z SSTR-dodatnią chorobą progresywną [IV, B]. Poziomy wiarygodności dowodów <i>I - Dowody z co najmniej jednego dużego, randomizowanego badania kontrolowanego o wysokiej jakości metodologicznej (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub z metaanaliz dobrze przeprowadzonych badań randomizowanych bez heterogeniczności.</i> <i>II - Dowody z małych badań randomizowanych lub dużych badań randomizowanych o niższej jakości metodologicznej (z podejrzeniem błędu systematycznego) lub z metaanaliz takich badań, wykazujących heterogeniczność.</i> <i>III - Dowody z prospektywnych badań kohortowych.</i> <i>IV - Dowody z retrospektywnych badań kohortowych lub badań kliniczno-kontrolnych.</i> <i>V - Dowody z badań bez grupy kontrolnej, opisów przypadków lub opinii ekspertów.</i> Stopnie rekomendacji <i>A - Silne dowody skuteczności z istotną korzyścią kliniczną → zdecydowanie zalecane.</i> <i>B - Silne lub umiarkowane dowody skuteczności, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną → ogólnie zalecane.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>C - Niewystarczające dowody skuteczności lub korzyści nie przewyższają ryzyka lub wad (np. działań niepożądanych, kosztów) → opcjonalne.</i> <i>D - Umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na niekorzystny wynik → ogólnie niezalecane.</i> <i>E - Silne dowody przeciwko skuteczności lub wskazujące na szkodliwość → nigdy niezalecane.</i>
NANETS 2020, NANETS 2021, NANETS 2023 (Ameryka Północna)	Nowotwory neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. pancreatic NET) [NANETS 2020] Leczenie systemowe pNET G1 i G2: - SSA (okreotypy i lanreotypy) - pierwsza linia leczenia pNET SSTR(+) przy niskiej aktywności proliferacyjnej i stabilnej chorobie, ze względu na działanie antysekrecyjne mogą łagodzić zespoły hormonalne (np. gastrinoma, glukagonoma, VIPoma). - U pacjentów z pNET SSTR(-) można rozważyć chemioterapię, leczenie ukierunkowane na wątrobę, ewerolimus lub sunitynib. Skuteczność SSA w tej grupie pozostaje niepewna. - W przypadku pacjentów z guzem o dużej objętości lub objawami rozważa się chemioterapię, terapie ukierunkowane na wątrobę, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE - Kapecytabina/temozolomid (CAPTEM) - terapia pierwszej linii u NF-pNET z agresywnymi guzami o dużej objętości - Po progresji na SSA i przy niewielkiej agresji: ewerolimus/sunitynib. - W przypadku transformacji guzów do wysokiego stopnia złośliwości/gwałtownego przebiegu - rozważyć następujące schematy leczenia: karboplatyna/etopozyd, 5-FU/oksaliplatyna (FOLFOX) lub inne schematy oparte na fluoropirymidynie (FOLFIRI, FOLFIRINOX). Leczenie pNET G3: - SSA - można rozważyć u pacjentów z silną ekspresją SSTR, wolnym tempem wzrostu, niewielką masą guza lub gdy wynika to z preferencji pacjenta. - Ewerolimus, sunitynib - można rozważyć w tej grupie pacjentów - Schemat CAPTEM (kapecytabina + temozolomid) - zalecana pierwsza linia u klinicznie agresywnych G3 pNET. W przypadku pacjentów z klinicznie agresywną chorobą, zwłaszcza jeśli obciążenie chorobą jest duże i/lub jeśli guz wykazuje większą aktywność w badaniu PET z użyciem fluorodeoksyglukozy niż na SSTR-PET - rozważyć platyna + etopozyd - PRRT (¹⁷⁷Lu-DOTATATE) - niezalecana jako terapia pierwszego rzutu. Może być rozważone u wybranych pacjentów SSTR-PET(+) z wolną progresją po SSA. Nowotwory neuroendokrynne płuc (LNET, ang. Lung NET) [NANETS 2021] Leczenie nieoperacyjnych miejscowo zaawansowanych lub przerzutowych LNET - Analogi somatostatyny (SSA) są leczeniem pierwszego rzutu w zespole rakowiaka [3,B]. - SSA mogą być również stosowane jako leczenie pierwszej linii o działaniu antyproliferacyjnym u pacjentów z zaawansowanymi, nieresekcyjnymi LNET o korzystnym rokowaniu, zwłaszcza w typowych (TC) i atypowych (AC) rakowiakach o niskim wskaźniku proliferacji, postępujących powoli, jeśli badanie obrazowe receptorów somatostatyny jest dodatnie [3,B]. - PRRT (radioizotopowa terapia receptorowa) może być rozważona u pacjentów z nowotworami SSTR-pozytywnymi [3,B]. - Ewerolimus powinien być rutynowo stosowany u pacjentów z postępującymi, nieczynnie hormonalnie LNET [1,A] i może być rozważany u pacjentów z czynnie hormonalnymi LNET [3,B] - Chemioterapia oparta na: streptozocynie [4,B], oksaliplatynie, etopozydzie i temozolomidzie może być rozważona w zaawansowanych LNET, zwłaszcza w atypowych rakowiakach [4,C]. - Brakuje wystarczających danych, aby zalecać rutynowe stosowanie leków antyangiogennych w LNET [4,C] Nowotwory neuroendokrynne o wysokim stopniu złośliwości przewodu pokarmowego i trzustki (GEP-NEN, ang. gastroenteropancreatic NEN) [NANETS 2023] Leczenie przerzutowego G3 NET Terapia pierwszej linii - Analogi somatostatyny (SSA) - można rozważyć jako terapię pierwszego rzutu u pacjentów z G3 NET o korzystnej biologii, tj. z dodatnim wynikiem SSTR w badaniach obrazowych oraz niskim Ki-67 (<55-60%). - Chemioterapia - Schematy oparte na platynie niezalecane w G3 NET z Ki-67 <55-60%, ze względu na ograniczoną skuteczność.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	- o CAPTEM (kapecytabina + temozolomid) oraz FOLFOX lub CapeOx (fluoropirymidyna + oksaliplatyna) - schematy zalecane w guzach trzustki i jelita. <u>Terapie drugiej i kolejnych linii</u> • CAPTEM jest uzasadnionym wyborem w drugiej i dalszych liniach leczenia, jeśli nie był stosowany wcześniej, natomiast FOLFOX i FOLFIRI stanowią alternatywy. • Terapie celowane - ewerolimus można rozważyć u pacjentów z postępującymi i opornymi NET o wysokim stopniu złośliwości pochodzenia trzustkowego i jelitowego, a sunitynib - w G3 NET trzustki, szczególnie u pacjentów o korzystnej biologii. • PRRT można rozważyć u pacjentów z postępującym G3 NET z jednorodnie wysoką ekspresją SSTR (większą niż wątroba) w badaniach obrazowych. • Leczenie chirurgiczne (debulking) jest uzasadnione u pacjentów z przerzutowym G3 NET o korzystnej biologii. • Brak dowodów wspierających rutynowe stosowanie immunoterapii w G3 NET.
ASCO 2023 (Stany Zjednoczone)	<u>Leczenie systemowe przerzutowych G1-G2 NET przewodu pokarmowego (GI-NET)</u> <u>Pierwsza linia leczenia</u> 1. Analogi somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd) są zalecane u pacjentów z SSTR-dodatnimi i/lub czynnościowymi przerzutowymi G1-G2 GI-NET (<i>jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>). 2. W rzadkich przypadkach pacjentów z SSTR-ujemnymi G1-G2 GI-NET można rozważyć leczenie ewerolimusem (<i>jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>). <u>Druga i kolejne linie leczenia</u> 1. Terapia izotopowa PRRT jest zalecana u pacjentów z SSTR-dodatnimi przerzutowymi G1-G2 GI-NET, u których doszło do progresji po SSA (<i>jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba</i>). 2. Ewerolimus jest zalecany u pacjentów z nieczynnościowymi, przerzutowymi G1-G2 GI-NET, które są SSTR-ujemne lub u których PRRT nie jest możliwe (np. z powodu zwiększonego ryzyka toksyczności hematologicznej) (<i>jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba</i>). <u>Leczenie systemowe przerzutowych G1-G2 NET trzustki (pNET)</u> <u>Pierwsza linia leczenia</u> 1. Analogi somatostatyny (oktreotyd lub lanreotyd) są zalecane u pacjentów z SSTR-dodatnimi i/lub czynnościowymi przerzutowymi G1-G2 pNET (<i>jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>). 2. Chemioterapia (np. kapecytabina + temozolomid [CAPTEM]) jest zalecana u pacjentów z G1-G2 pNET o dużej masie guza i/lub objawach wynikających z jego obciążenia (<i>jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>). 3. U pacjentów z SSTR-ujemnymi G1-G2 pNET można zastosować chemioterapię (CAPTEM), ewerolimus lub sunitynib (<i>jakość dowodów: niska; siła rekomendacji: słaba</i>). <u>Druga i kolejne linie leczenia</u> 1. W leczeniu kolejnych linii G1-G2 pNET można zastosować: PRRT (dla SSTR+), chemioterapię (CAPTEM), ewerolimus lub sunitynib – wybór zależy od cech pacjenta i celu leczenia (<i>jakość dowodów: umiarkowana; siła rekomendacji: słaba</i>). <u>Leczenie systemowe G3 GEP-NET</u> 1. Zakres opcji systemowych wymienionych dla G1-G2 NET może być stosowany także u pacjentów z dobrze zróżnicowanymi G3 GEP-NET (<i>jakość dowodów: bardzo niska; siła rekomendacji: słaba</i>).
ASCO 2025	<u>Zespół rakowiaka (CS, ang. Carcinoid Syndrome)</u> • U pacjentów z objawami zespołu rakowiaka (np. uderzenia gorąca, biegunka) należy zastosować analog somatostatyny o przedłużonym działaniu (SSA) jako leczenie pierwszego wyboru, po wykluczeniu innych przyczyn biegunki (<i>Jakość dowodów: wysoka; siła zalecenia: silna</i>). <u>Zespół rakowiaka oporny na leczenie (ang. Refractory Carcinoid Syndrome)</u> • U pacjentów z opornym zespołem rakowiaka można rozważyć zwiększenie dawki lub częstotliwości SSA lub dodanie podskórnego SSA krótkodziałającego do dotychczasowej terapii długodziałającej (<i>Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa</i>).

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	• Leki przeciwbiegunkowe (np. loperamid, difenoksyilat) mogą być dodane do SSA, jeśli głównym objawem jest biegunka (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa). • Telotristat etyl może być zaoferowany pacjentom z oporną biegunką niekontrolowaną SSA (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa). • Ewerolimus badano w kontekście kontroli guza, a nie objawów, dlatego nie jest zalecany do leczenia objawowego zespołu rakowiaka (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa). • PRRT zwykle stosuje się w przypadku progresji guza, ale może być też rozważone dla kontroli objawów opornego zespołu rakowiaka, jeśli wcześniejsze opcje (zwiększenie SSA, leczenie miejscowe, telotristat) były nieskuteczne. (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa). Czynnościowe NET trzustki (pNET) • Można zastosować chemioterapię, terapię celowaną lub PRRT w celu kontroli objawów u pacjentów z czynnościowymi pNET. Chemioterapia jest zwykle zarezerwowana dla pacjentów z dużą masą guza, chorobą postępującą lub wysokim stopniem złośliwości (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa). • <i>Insulinoma</i> ◦ W przypadku braku odpowiedzi na leczenie dietetyczne i wspomagające, można zastosować analogi somatostatyny (SSA) jako alternatywę dla leczenia zabiegowego, z uwzględnieniem obciążenia chorobą (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa). ◦ W przypadkach opornych na SSA można rozważyć ewerolimus (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa). • <i>Gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona)</i> ◦ W celu kontroli nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego należy stosować wysokie dawki inhibitorów pompy protonowej (PPI) (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna). ◦ Oprócz PPI należy rozważyć zastosowanie SSA (Jakość dowodów: niska; siła zalecenia: warunkowa) • <i>Glukagonoma</i> ◦ SSA są leczeniem pierwszego wyboru w kontroli objawów glukagonomy (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) • <i>VIPoma</i> ◦ U pacjentów z ciężkim odwodnieniem należy wdrożyć nawodnienie dożylnie i wyrównanie elektrolitów (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ◦ SSA stanowią leczenie pierwszego wyboru biegunki związanej z VIPoma (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: silna) ◦ W przypadku biegunki opornej na SSA można rozważyć kortykosteroidy (Jakość dowodów: umiarkowana; siła zalecenia: warunkowa)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
--------------------------------------	---------------------------

AC - atypowy rakowiak (ang. atypical carcinoid); ADM – adriamycyna; aNET - guz neuroendokrynnny wyrostka robaczkowego (ang. appendiceal NET); CAPOX/CapeOx/CAPEOX - kapecytabina + oksaliplatyna; CAPTEM - kapecytabina + temozolomid; CS - zespół rakowiaka (ang. carcinoid syndrome); CuS - zespół Cushinga (ang. Cushing's syndrome); dMMR - niedobór naprawy niedopasowań (ang. deficient mismatch repair); dNET - guz neuroendokrynnny dwunastnicy (ang. duodenal NET); ENETS - Europejskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynnnych (ang. European Neuroendocrine Tumor Society); EMA - Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency); ESMO - Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. European Society for Medical Oncology); ESMO-MCBS - skala wielkości korzyści klinicznej ESMO (ang. ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale); FDA - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration); F-NET - czynny hormonalnie guz neuroendokrynnny (ang. functioning neuroendocrine tumor); FOLFIRI - kwas folinowy + 5-fluorouracyl + irynotekan; FOLFIRINOX - oksaliplatyna + irynotekan + 5-FU + leukoworyna; FOLFOX - kwas folinowy + 5-fluorouracyl + oksaliplatyna; GEP-NEN - nowotwory neuroendokrynnne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (ang. gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms); GI-NET - nowotwór neuroendokrynnny przewodu pokarmowego (ang. gastrointestinal neuroendocrine tumor); gNET - guz neuroendokrynnny żołądka (ang. gastric NET); GUGy-NET - NET układu moczowo-płciowego i ginekologicznego (ang. genitourinary and gynaecological NET); HN-NET - NET głowy i szyi (ang. head and neck NET); IFN-α - interferon alfa (ang. interferon-alpha); KE - karboplatyna + etopozyd; LC - rakowiak płuca (ang. lung carcinoid); LNET - nowotwory neuroendokrynnne płuc (ang. lung neuroendocrine tumors); Lu - lutet; MKI - wielokierunkowy inhibitor kinaz (ang. multi-kinase inhibitor); MGMT - O6-metylotransferaza guaninowa DNA (ang. O6-methylguanine-DNA methyltransferase); MSI-H - niestabilność mikrosatelitarna (ang. microsatellite instability-high); NANETS - Północnoamerykańskie Towarzystwo Nowotworów Neuroendokrynnnych (ang. North American Neuroendocrine Tumor Society); NCCN - Krajowa Sieć Kompleksowego Leczenia Nowotworów w USA (ang. National Comprehensive Cancer Network); NET - guz neuroendokrynnny (ang. neuroendocrine tumor); NF-NET - nieczynny hormonalnie guz neuroendokrynnny (ang. nonfunctioning neuroendocrine tumor); pNET - rak neuroendokrynnny trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine carcinoma); pNET - nowotwór neuroendokrynnny trzustki (ang. pancreatic neuroendocrine tumor); PE - cisplatyna + etopozyd; PET - pozytonowa tomografia emisyjna (ang. positron emission tomography); PET/CT - PET z tomografią komputerową (ang. positron emission tomography/computed tomography); PPI - inhibitor pompy protonowej (ang. proton pump inhibitor); PRRT - peptydowa receptorowa terapia radioizotopowa (ang. peptide receptor radionuclide radiotherapy); RFA - ablacja prądem o wysokiej częstotliwości (ang. radiofrequency ablation); RECIST - kryteria oceny odpowiedzi w guzach litych (ang. Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); RLT - radioizotopowa terapia (ang. radioligand/radioisotope therapy); RT - radioterapia (ang. radiotherapy); SIRT - selektywna wewnętrzna radioterapia (ang. selective internal radiation therapy); SSA - analog somatostatyny (ang. somatostatin analogue); SRI - obrazowanie receptorów somatostatyny (ang. somatostatin receptor imaging); SST - somatostatyna (ang. somatostatin); SSTR(+)/(-) - receptory somatostatynowe dodatnie/ujemne (ang. somatostatin receptor positive/negative); SSTR-PET - PET z użyciem znaczników receptorów somatostatyny (ang. somatostatin-receptor PET); STZ - streptozocyna; TACE - przetężnicza chemoembolizacja (ang. transarterial chemoembolization); TC - typowy rakowiak (ang. typical carcinoid); ThC - rakowiak grasicy (ang. thymic carcinoid); TKI - inhibitor kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); TMB-H - wysoki ładunek mutacyjny guza (ang. tumor mutational burden-high); UKP-NET - NET o nieznanym ognisku pierwotnym (ang. unknown primary NET); VHL - gen/choroba von Hippel-Lindau (ang. von Hippel-Lindau); ¹³¹I-mIBG - jod-131 metajodobenzylguanidyna; ¹⁷⁷Lu-DOTATATE - radioznakowany analog somatostatyny stosowany w PRRT; 5-FU - 5-fluorouracyl (ang. 5-fluorouracil).

Podsumowując, zidentyfikowano 18 wytycznych opracowanych przez siedem organizacji dotyczących postępowania w guzach neuroendokrynnnych (NET). Wśród nich trzy zostały przygotowane przez polskie towarzystwa naukowe: Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnnych (PSGN) oraz Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (PTOK). Spośród wytycznych krajowych jedynie w dokumencie PSGN odniesiono się do leku kabozantynib. Autorzy wskazali, że w momencie opracowywania zaleceń nie istniały jeszcze wystarczające dane naukowe uzasadniające stosowanie tego leku w guzach neuroendokrynnnych układu pokarmowego, jednak wyniki trwających badań klinicznych wydają się obiecujące [PSGN 2022a].

W europejskich wytycznych ENETS z 2023 i 2024 r. dotyczących NET jelita cienkiego i jelita grubego zwrócono uwagę, że dostępne dane kliniczne potwierdzają skuteczność inhibitorów kinaz tyrozynowych (m.in. kabozantynib) w leczeniu NET. ENETS zaleca rozważenie zastosowania leku kabozantynib u pacjentów po niepowodzeniu terapii analogami somatostatyny, terapii radioizotopowej PRRT oraz ewerolimusem, a także u chorych z ujemną ekspresją receptorów somatostatynowych, u których leczenie receptorowe nie jest możliwe [ENETS 2023d, ENETS 2024].

W najnowszych amerykańskich wytycznych NCCN kabozantynib uzyskał najwyższą kategorię rekomendacji (kategoria 1) i został włączony do grupy preferowanych schematów leczenia systemowego w kilku podtypach dobrze zróżnicowanych guzów neuroendokrynnnych (G1-G2). Zgodnie z tym dokumentem, kabozantynib jest zalecany [NCCN 2025]:

- w guzach neuroendokrynnnych przewodu pokarmowego, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE,

- w guzach neuroendokrynnych płuca i grasicy, jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus,
- w guzach neuroendokrynnych trzustki (pNET), jeśli wcześniejsze leczenie obejmowało ewerolimus, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE lub sunitynib,
- oraz w dobrze zróżnicowanych guzach G3 jako jedna z rekomendowanych opcji terapeutycznych obok chemioterapii, SSA, pembrolizumabu, PRRT i radioterapii.

Uwzględnienie leku kabozantynib w kategorii 1 w wytycznych NCCN oznacza najwyższy poziom wiarygodności dowodów naukowych, potwierdzony wynikami badań randomizowanych. Lek stał się tym samym jedną z kluczowych opcji w sekwencyjnym leczeniu dobrze zróżnicowanych NET po niepowodzeniu standardowych terapii.

Biorąc pod uwagę powyższe dane, kabozantynib zajmuje coraz bardziej ugruntowaną pozycję w międzynarodowych wytycznych. Podczas gdy w Polsce pozostaje on jeszcze poza zakresem oficjalnych zaleceń, organizacje międzynarodowe - w szczególności NCCN i ENETS - wskazują na jego rosnące znaczenie kliniczne i potencjał do włączenia w standardowe strategie leczenia guzów neuroendokrynnych w najbliższych latach.

2.8 Wybór populacji docelowej

Populacja docelowa jest zgodna z zarejestrowanym wskazaniem w przypadku dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.

Natomiast populacja dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), została zawężona do pacjentów, którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

3 Interwencja

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu preparatu Cabometyx® w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny do obrotu została wydana 23 lipca 2025 r.

Cabometyx® w leczeniu guzów neuroendokrynnych został zarejestrowany przez U.S. Food and Drug Administration (FDA) 26 marca 2025 r.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku kabozantynib. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 8 zaprezentowano podsumowanie charakterystyki ocenianego produktu leczniczego [ChPL Cabometyx].

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Cabometyx, tabl. powł., 20 mg, 30 szt., EAN: 03582186003947 Cabometyx, tabl. powł., 40 mg, 30 szt., EAN: 03582186003954 Cabometyx, tabl. powł., 60 mg, 30 szt., EAN: 03582186003961
Kod ATC	L01EX07
Substancja czynna	Kabozantynib
Zarejestrowane wskazanie	Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.
Dawkowanie	Zalecana dawka produktu Cabometyx w NET wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.
Droga podania	Podanie doustne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłónki naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

Źródło: ChPL Cabometyx

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

W Tab. 9. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 9 września 2016 r. Data przedłużenia pozwolenia: 21 kwietnia 2021 r. Organ wydający pozwolenie: Komisja Europejska.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Produkt leczniczy Cabometyx jest wskazany: • w monoterapii do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego: ○ jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka, ○ u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). • w skojarzeniu z niwolumabem do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów. • w monoterapii do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem. • w monoterapii do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu. • do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.
Status leku sierociego	Kabozantynib otrzymał od FDA status leku sierociego w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki.
Warunki dopuszczenia do obrotu	Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. Wymagania do przedłożenia raportów PSUR tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

3.1.2 Zarejestrowane wskazania

Rak nerkowokomórkowy (RCC)

Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu zaawansowanego raka nerkowokomórkowego:

- jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka
- u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego (VEGF).

Produkt leczniczy CABOMETYX w skojarzeniu z niwolumabem jest wskazany do leczenia pierwszej linii zaawansowanego raka nerkowokomórkowego u dorosłych pacjentów.

Rak wątrobowokomórkowy (HCC)

Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu raka wątrobowokomórkowego (HCC) u dorosłych uprzednio leczonych sorafenibem.

Zróżnicowany rak tarczycy (DTC)

Produkt leczniczy CABOMETYX w monoterapii jest wskazany do stosowania w leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, zróżnicowanego raka tarczycy u dorosłych pacjentów z opornością na jod promieniotwórczy lub niekwalifikujących się do tej terapii, u których stwierdzono progresję choroby w czasie poprzedniego leczenia systemowego lub po jego zakończeniu.

Guzy neuroendokrynne (NET)

Produkt leczniczy CABOMETYX jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) i trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny.

3.1.3 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Produkty lecznicze CABOMETYX tabletki i kabozantynib w kapsułkach nie są równoważne biologicznie i nie należy ich stosować zamiennie.

Zalecana dawka produktu CABOMETYX w NET wynosi 60 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować do czasu, w którym pacjent nie będzie już odnosić korzyści klinicznych z leczenia lub do momentu wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności.

Modyfikacja leczenia

Postępowanie w razie podejrzanego działania niepożądanego produktu może wymagać czasowego przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki (patrz Tab. 10). Jeśli w monoterapii konieczne jest zmniejszenie dawki, zaleca się zmniejszyć ją do 40 mg na dobę, a następnie do 20 mg na dobę.

Przerwanie podawania zalecane jest w przypadku toksyczności stopnia 3. lub wyższego wg kryteriów CTCAE lub też nietolerowanej toksyczności stopnia 2. Zmniejszenie dawki zalecane jest w przypadku zdarzeń, które w razie przedłużającego się utrzymywania, mogłyby stać się poważne lub nietolerowane.

W razie pominięcia dawki przez pacjenta, pacjent nie powinien przyjmować pominiętej dawki, jeśli do czasu przyjęcia kolejnej pozostało mniej niż 12 godzin.

Tab. 10. Zalecane modyfikacje dawki produktu Cabometyx® w razie wystąpienia działań niepożądanych.

Działanie niepożądane i ciężkość	Modyfikacja leczenia
Działania niepożądane stopnia 1. lub stopnia 2., które są tolerowane i łatwo poddają się leczeniu	Modyfikacja dawki zwykle nie jest konieczna. W zależności od wskazań klinicznych należy wdrożyć odpowiednie leczenie wspomagające.
Działania niepożądane stopnia 2., które nie są tolerowane i nie ustępują pomimo zmniejszenia dawki lub zastosowania leczenia podtrzymującego	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤ 1 . Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć wznowienie leczenia w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 3. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie do czasu ustąpienia objawu niepożądanego do stopnia ≤ 1 . Włączyć leczenie wspomagające w zależności od wskazań klinicznych. Wznowić leczenie w zmniejszonej dawce.
Działania niepożądane stopnia 4. (z wyjątkiem nieprawidłowych wyników badań laboratoryjnych bez znaczenia klinicznego)	Przerwać leczenie. Wdrożyć odpowiednią opiekę medyczną. Jeśli objaw niepożądany ustąpi do stopnia ≤ 1 , wznowić leczenie w zmniejszonej dawce. Jeśli objaw niepożądany nie ustąpi, trwale zakończyć leczenie.

Uwaga: Stopnie toksyczności określone są zgodnie z kryteriami oceny Narodowego Instytutu Raka - National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v.4).

Szczególne populacje

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie zaleca się określonej modyfikacji dawki w przypadku stosowania leku kabozantynib u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat).

Rasa

Nie jest konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego w zależności od pochodzenia etnicznego pacjenta.

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność, stosując kabozantynib u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek.

Nie zaleca się stosowania leku kabozantynib u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek, ponieważ nie określono bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tego produktu leczniczego w tej grupie pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie jest konieczne dostosowanie dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ze względu na ograniczoną liczbę danych, nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh). Zaleca się uważne monitorowanie ogólnego bezpieczeństwa takich pacjentów. Ze względu

na brak doświadczenia klinicznego, kabozantynib nie jest zalecany w przypadku pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (klasa C w skali Child-Pugh).

Zaburzenia czynności serca

Dostępne są jedynie ograniczone dane na temat stosowania leku u pacjentów z zaburzeniami czynności serca. Nie ma konkretnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności leku kabozantynib u dzieci i młodzieży w wieku < 18 lat.

Sposób podawania

Produkt CABOMETYX jest przeznaczony do podawania doustnego. Tabletki należy połykać w całości, nie dzieląc ich ani nie rozkruszając. Należy pouczyć pacjentów, aby nie jedli niczego co najmniej przez 2 godziny przed przyjęciem i przez 1 godzinę po przyjęciu produktu CABOMETYX.

3.1.4 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwnowotworowy, inhibitor kinaz białkowych.

Kod ATC: L01EX07.

Kabozantynib jest małą cząsteczką, która hamuje liczne receptory kinaz tyrozynowych (RTK) związane ze wzrostem nowotworu i angiogenezą, patologiczną przebudową kości, opornością na leki i tworzeniem przerzutów nowotworu. Kabozantynib był badany w kierunku działania hamującego wobec szeregu kinaz i został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów MET (białka receptorowego czynnika wzrostu hepatocytów) oraz VEGF (czynnika wzrostu śródbłónka naczyń). Ponadto kabozantynib hamuje inne kinazy tyrozynowe, w tym receptor GAS6 (AXL), RET, ROS1, TYRO3, MER, receptor czynnika komórek macierzystych (KIT), TRKB, fms-podobną kinazę tyrozynową 3 (FLT3) i TIE-2.

3.1.5 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

3.1.6 Przedawkowanie

Nie ma swoistego leczenia przedawkowania leku kabozantynib, a prawdopodobne objawy przedawkowania nie zostały określone.

W przypadku podejrzanego przedawkowania, należy wstrzymać podawanie leku i zastosować leczenie podtrzymujące. Kliniczne laboratoryjne parametry metabolizmu należy kontrolować co najmniej raz w tygodniu lub tak często, jak będzie to wskazane klinicznie, aby ocenić zachodzące zmiany. Działania niepożądane związane z przedawkowaniem należy leczyć objawowo.

3.1.7 Działania niepożądane

Najczęściej występującymi ciężkimi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego w populacji pacjentów z NET (o częstości występowania $\geq 1\%$) były:

nadciśnienie tętnicze, zmęczenie, zatorowość płucna, wymioty, biegunka, nudności oraz zatorowość.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi o dowolnym stopniu nasilenia (zgłaszanych przez co najmniej 25% pacjentów) w populacjach RCC, HCC, DTC oraz NET były: biegunka, zmęczenie, nudności, zmniejszenie apetytu, zespół ręka-stopą (PPES) oraz nadciśnienie tętnicze.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane zgłaszane w zbiorczym zestawie danych dotyczących pacjentów z RCC, HCC, DTC i NET leczonych kabozantynibem w monoterapii (n = 1355) lub po wprowadzeniu leku kabozantynib do obrotu wymieniono w Tab. 11. Działania niepożądane uporządkowano zgodnie z przyjętą w MedDRA klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Podane częstości obejmują wszystkie stopnie działań niepożądanych i zdefiniowane są następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych). Działania niepożądane w obrębie każdej grupy częstości występowania wymieniono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 11. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii.

Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Często	ropień, zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często	niedokrwistość, małopłytkowość
Często	neutropenia, limfopenia
Zaburzenia endokrynologiczne	
Bardzo często	niedoczynność tarczycy*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, hipomagnezemia, hipokaliemia, hypoalbuminemia, hipokalcemia
Często	odwodnienie, hipofosfatemia, hiponatremia, hiperkaliemia, hiperbilirubinemia, hiperglikemia, hipoglikemia
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	zaburzenie smaku, ból głowy, zawroty głowy
Często	neuropatia obwodowa*
Niezbyt często	drgawki, incydent naczyniowo-mózgowy, zespół odwracalnej tylnej encefalopatii
Zaburzenia ucha i błędnika	
Często	szumy uszne
Zaburzenia serca	
Niezbyt często	ostry zawał mięśnia sercowego
Zaburzenia naczyniowe	
Bardzo często	nadciśnienie tętnicze, krwotok ^{ba}
Często	zakrzepica żylna ^c , niedociśnienie tętnicze, zatorowość
Niezbyt często	przełom nadciśnieniowy, zakrzepica tętnicza, zator tętniczy
Częstość nieznana	tętniak i rozwarstwienie tętnicy

Częstość działań niepożądanych	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często	dysfonia, duszność, kaszel
Często	zatorowość płucna, alergiczny nieżyt nosa
Niezbyt często	odma opłucnowa
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często	biegunka*, nudności, wymioty, zapalenie jamy ustnej, zaparcie, ból brzucha, niestrawność
Często	perforacja przewodu pokarmowego*, zapalenie trzustki, przetoka*, refluks żołądkowo-przełykowy, guzki krwawnicze, ból w jamie ustnej, suchość w jamie ustnej, dysfagia, wzdęcia
Niezbyt często	ból języka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często	encefalopatia wątrobowa*
Niezbyt często	cholestatyczne zapalenie wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często	erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa, wysypka ^f
Często	świąd, wysuszenie, suchość skóry, zmiana koloru włosów, hiperkeratoza, rumień
Częstość nieznana	zapalenie naczyń skóry
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często	ból kończyn, bóle stawów
Często	skurcze mięśni
Niezbyt często	martwica kości szczęki
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	
Często	białkomocz
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często	zmęczenie, zapalenie błon śluzowych, astenia, obrzęki obwodowe
Badania diagnostyczne^d	
Bardzo często	zmniejszenie masy ciała, zwiększenie aktywności ALAT i AspAT w surowicy, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi
Często	zwiększenie aktywności GGT, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, zwiększenie stężenia cholesterolu we krwi, zwiększenie stężenia triglicerydów, zmniejszenie liczby krwinek białych
Urazy, zatrucia oraz powikłania po zabiegach	
Niezbyt często	zaburzenia gojenia się ran ^e

* Patrz punkt Opis wybranych działań niepożądanych w celu dalszej charakterystyki.

^a W tym polineuropatia; neuropatia obwodowa, głównie o charakterystyce czuciowej

^b W tym krwawienie z nosa jako najczęściej zgłaszane działanie niepożądane

^c Zakrzepica żylna każdego typu, w tym zakrzepica żył głębokich

^d W oparciu o zgłoszone działania niepożądane

^e Zaburzenia gojenia, powikłania w miejscu nacięcia i rozejście się brzołów rany

^f Wysypka jest terminem zbiorczym obejmującym: zapalenie skóry, zapalenie skóry o typie trądzikowym, pęcherzowe zapalenie skóry, wysypkę złuszczącą, wysypkę rumieniową, wysypkę mieszkową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową, wysypkę ze świądem oraz wykwity polekowe

^g Zgłaszano przypadki zakończone zgonem

Opis wybranych działań niepożądanych

Dane dotyczące następujących działań niepożądanych pochodzą od pacjentów, którzy otrzymywali produkt CABOMETYX, w monoterapii, w dawce 60 mg raz na dobę doustnie w postępujących guzach neuroendokrynnych (NET) po uprzednim leczeniu ogólnoustrojowym

lub u pacjentów, którzy otrzymywali CABOMETYX w dawce 40 mg raz na dobę doustnie w skojarzeniu z niwolumabem w pierwszej linii zaawansowanego RCC.

Perforacja przewodu pokarmowego

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) perforacje przewodu pokarmowego odnotowano u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Zdarzenia miały nasilenie stopnia 3., 4. i 5. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 21,6 tygodnia.

W programie badań klinicznych wystąpiły przypadki perforacji, zakończone zgonem.

Encefalopatia wątrobowa

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) encefalopatię wątrobową odnotowano u 0,9% (2/227) pacjentów otrzymujących kabozantynib. Odnotowano jedno zdarzenie stopnia 3. (0,4%); mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,3 tygodnia.

Biegunka

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) biegunkę odnotowano u 63% pacjentów leczonych kabozantynibem (144/227); zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 8,4% pacjentów, nie odnotowano zdarzeń stopnia 4. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń stopnia 3. Wynosiła 5,1 tygodnia.

Przetoki

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) przetoki (dwie odbytu i jedną przetokę żółciową) zgłoszono u 1,3% (3/227) pacjentów leczonych kabozantynibem. Przetoki odbytu były zdarzeniem 1. i 3. stopnia, natomiast przetoka żółciowa była zdarzeniem stopnia 2. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 19,3 tygodnia.

W programie badań klinicznych wystąpiły przypadki przetok zakończone zgonem.

Krwotok

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) częstość ciężkich zdarzeń krwotocznych (stopnia ≥ 3 .) wyniosła 1,8% (4/227) u pacjentów leczonych kabozantynibem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzenia wynosiła 14,1 tygodnia.

W programie badań klinicznych wystąpiły przypadki krwotoków zakończone zgonem.

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES)

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) PRES zgłoszono u jednego pacjenta.

Niedoczynność tarczycy

W badaniu z udziałem pacjentów z NET (CABINET) niedoczynność tarczycy odnotowano u 26% (59/227) pacjentów leczonych kabozantynibem, przy czym wszystkie zdarzenia miały stopień 1.-2.

3.1.8 Kompetencje personelu

Leczenie produktem CABOMETYX powinien rozpocząć lekarz z doświadczeniem w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych.

Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

3.2 Status refundacyjny w Polsce

Obecnie, zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 17 marca 2026 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2026 r., kabozantynib (Cabometyx®) w ramach wnioskowanego wskazania nie jest finansowany ze środków publicznych w Polsce. Wnioskowana technologia jest refundowana w ramach następujących programów lekowych:

- B.5. „Leczenie chorych na raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0) lub raka dróg żółciowych (ICD-10: C22.1, C23, C24.0, C24.1, C24.8, C24.9)”
- B.10. „Leczenie pacjentów z rakiem nerki (ICD-10: C64)”
- B.119 „Leczenie pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy (ICD-10: C73)”.

Tab. 12. Sposób i poziom finansowania leku Cabometyx®.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Numer GTIN	Urzędowa cena zbytu [PLN]	Cena hurtowa Brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności
Cabometyx, tabl. powł., 20 mg	30 szt.	03582186003947	21 048,34	22 311,23	22 311,23	bezpłatny
Cabometyx, tabl. powł., 40 mg	30 szt.	03582186003954	21 048,34	22 311,23	22 311,23	bezpłatny
Cabometyx, tabl. powł., 60 mg	30 szt.	03582186003961	21 048,34	22 311,23	22 311,23	bezpłatny

3.3 Wnioskowane warunki refundacji dla leku kabozantynib (Cabometyx®)

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) ze środków publicznych w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej inne niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii,

w ramach katalogu chemioterapii, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z Ustawą z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych Minister właściwy do spraw zdrowia,

wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji leku stosowanego w ramach chemioterapii do odpłatności 0 PLN.

W związku z powyższym, Cabometyx® kwalifikuje się do poziomu refundacji 100% (kategoria odpłatności dla pacjenta: bezpłatne).

Mając na uwadze potrzebę racjonalizacji wydatków w ochronie zdrowia oraz wychodząc naprzeciw oczekiwaniom Ministra Zdrowia oraz Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia, proponuje się zawarcie umowy podziału ryzyka. Poniższa propozycja umowy jest zgodna z zapisem Art. 11 ust. 5 pkt. 4 Ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późniejszymi zmianami).



Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania przedstawiono w Tab. 13.

Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	19 489,20 PLN
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek stosowany w ramach chemioterapii
Poziom odpłatności	Bezpłatny
Grupa limitowa	Istniejąca grupa limitowa: 1175.0, Kabozantynib
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	

3.4 Uzasadnienie grupy limitowej i ceny dla leku kabozantynib

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania preparatu Cabometyx® (kabozantynib) ze środków publicznych w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii,

w ramach katalogu chemioterapii.

Analizowana technologia jest kwalifikowana do istniejącej grupy limitowej 1175.0. W ramach tej grupy limitowej refundowany jest wyłącznie kabozantynib, w związku z czym niniejsza

analiza nie wymaga wskazania dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 ustawy, i wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt ustawy.

Wnioskodawca wnosi o refundację w ramach kategorii dostępności refundacyjnej: Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują włączenie leku do istniejącej grupy limitowej w ramach katalogu C, przy wysokości limitu finansowania na poziomie ceny hurtowej brutto.

Zgodnie z aktualną ustawą refundacyjną (art. 14 ustawy), lek mający udowodnioną skuteczność w leczeniu nowotworu złośliwego kwalifikuje się do kategorii odpłatności „bezpłatny” [Ustawa refundacyjna 2011].

3.5 Rekomendacje refundacyjne

3.5.1 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

Na stronie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) nie odnaleziono żadnej rekomendacji, która dotyczyłaby zastosowania leku kabozantynib w leczeniu:

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.

W Tab. 14. zestawiono wcześniejsze stanowiska Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji dotyczące terapii guzów neuroendokrynnych bez względu na wnioskowaną interwencję.

Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii guzów neuroendokrynnych.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
253/2019	Lutathera, Lutetium (177Lu) oxodotreotidi, roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5 - 25 ml, EAN: 05909991350963	Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego o przewodzie pokarmowym wywodzącego się ze środkowego odcinka jelita (MIDGUT) – program lekowy	SRP 59/2021 z 31 maja 2021 r. Negatywna rekomendacja dla refundacji w ramach programu lekowego. Uzasadnienie Produkt leczniczy Lutathera aktualnie może być stosowany w leczeniu szpitalnym w ramach aktualnie obowiązującego katalogu radioterapii. Nie ma uzasadnienia tworzenia programu lekowego, w szczególności,	REK 59/2021 z 2 czerwca 2021 r. Negatywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
			gdy 4 krajowe ośrodki stosowały od dawna w tym wskazaniu leczenie radioizotopowe mają duże doświadczenie w prowadzeniu terapii. Dostępne badania naukowe są skąpe, w części niskiej jakości a w części nie odnoszące się do sytuacji decyzyjnej w Polsce. Niepewność wnioskowania na ich podstawie jest duża.	
252/2019	Lutathera, Lutetium (177Lu) oxodotreotidi , roztwór do infuzji, 370 MBq/ml, 1, fiol. 20,5 - 25 ml, EAN: 05909991350963	Leczenie radioizotopowe dobrze zróżnicowanego guza neuroendokrynnego o trzustki – program lekowy	SRP 58/2021 z 31 maja 2021 r. Negatywna rekomendacja dla refundacji w ramach programu lekowego. Uzasadnienie Produkt leczniczy Lutathera może być stosowany w lecnictwie szpitalnym w ramach aktualnie obowiązującego katalogu radioterapii. Nie ma uzasadnienia tworzenia programu lekowego, w szczególności, gdy 4 krajowe ośrodki stosowały od dawna w tym wskazaniu leczenie radioizotopowe mają duże doświadczenie w prowadzeniu terapii. Dowody naukowe są bardzo niskiej jakości. Rekomendacje agencji HTA/instytucji eksperckich nie są w większości korzystne dla wnioskowanego produktu.	REK 58/2021 z 2 czerwca 2021 r. Negatywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Biorąc pod uwagę ograniczenia oceny skuteczności klinicznej oraz wyniki analizy ekonomicznej i finansowej i związane z nimi wątpliwości, objęcie refundacją ocenianej technologii uznaje się za niezasadne na zaproponowanych warunkach.
055/2016	Somatuline AUTOGEL, Lanreotidum , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 ampułkostrzykawką 0,5 ml, EAN: 5909991094515; Somatuline AUTOGEL, Lanreotidum , roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 ampułkostrzykawką 0,5 ml, EAN: 5909991094614; Somatuline AUTOGEL, Lanreotidum , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg, 1 ampułkostrzykawką 0,5 ml, EAN: 5909991094416	Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia	SRP 22/2016, SPR 23/2016, SPR 24/2016 z 14 marca 2016 r. Pozytywna rekomendacja dla refundacji jako leku stosowanego w ramach chemioterapii, wydawanego pacjentom bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej: 1026.0, analogi somatostatyny. Rada akceptuje proponowany instrument dzielenia ryzyka. Uzasadnienie Lanreotyd wykazuje skuteczność i bezpieczeństwo w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nieznanego pochodzenia, co potwierdzono w podgrupie badania CLARINET. Zysk polegający na wydłużeniu czasu do progresji był w tej podgrupie podobny jak w przypadku innych, finansowanych obecnie wskazań. Stosowanie leku nie wiązało się z pogorszeniem jakości życia w porównaniu do placebo. Dzięki instrumentowi dzielenia ryzyka rozszerzenie refundacji nie będzie wiązało się z kosztami inkrementalnymi z perspektywy NFZ.	REK 13/2016 z 18 marca 2016 r. Pozytywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Zgodnie z odnalezionymi rekomendacjami dla lanreotydu, stanowi on jedną z podstawowych form terapii we wnioskowanym wskazaniu, zaś wytyczne Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej wskazują, że skuteczność obu substancji (lanreotyd i oktreotyd) jest porównywalna. Wyniki analizy minimalizacji kosztów wskazują, że stosowanie lanreotydu jest tańsze od obecnie finansowanego oktreotydu. Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują na zmniejszenie obciążenia budżetu, które wynika z przejęcia rynku przez tańszy lanreotyd.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
037/2016	Sandostatin roztwór do wstrzykiwań 100 µg/ml 5 amp. po 1 ml, EAN: 5909990042913 Sandostatin roztwór do wstrzykiwań 50 µg/ml 5 amp. po 1 ml, EAN: 5909990042715 Sandostatin LAR proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 10 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml, EAN: 5909990459711 Sandostatin LAR proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 20 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml, EAN: 59099904596 Sandostatin LAR proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań 30 mg 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2,5 ml, EAN: 5909990459513	Hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych i innych niż określone w ChPL	SRP 32/2016 z 25 stycznia 2016 r. Pozytywna rekomendacja dla refundacji produktów leczniczych, zawierających substancję czynną octreotidum, we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL. Uzasadnienie Substancja czynna oktreotyd w podobnych wskazaniach pozarejestracyjnych była wcześniej przedmiotem oceny Rady Przejrzystości w 2013 r. i uzyskała wtedy pozytywną ocenę. Dowody naukowe i praktyka kliniczna nadal wskazują, że oktreotyd jest skutecznym i bezpiecznym lekiem w każdym hiperinsulinizmie. Substancja czynna oktreotyd w 2013 r. uzyskała również pozytywną ocenę Rady Przejrzystości we wskazaniu pozarejestracyjnym: leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych. Dowody naukowe i praktyka kliniczna nadal wskazują, że oktreotyd jest skuteczny i bezpieczny w leczeniu objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych (NET).	—
149/2013	Afinitor (ewerolimus), 5 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990711567; Afinitor (ewerolimus), 10 mg, 30 tabletek, EAN: 5909990711598	Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4) – program lekowy	Nie odnaleziono dokumentu.	REK 106/2013 z 19 sierpnia 2013 r. Pozytywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Skuteczność kliniczna ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym została dowiedziona, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Ewerolimus wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka technologia jest efektywna kosztowo.

Nr zlecenia	Interwencja	Wskazanie	Stanowisko Rady Przejrzystości	Rekomendacja Prezesa
059/2013	Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 12,5 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.), EAN: 5909990079377 Sutent (sunitinibum) kaps. twarde, 25 mg, 28 szt. (4 blist. po 28 szt.), EAN: 5909990079384	Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego o trzustki (ICD10: C25.4) – program lekowy	SRP 123/2013, SPR 124/2013 z 1 lipca 2013 r. Pozytywna rekomendacja dla refundacji w ramach programu lekowego, jako leku dostępnego bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej. Uzasadnienie Sutent (Sunitynib) jest lekiem istotnie wydłużającym czas przeżycia wolnego od progresji choroby oraz czas przeżycia całkowitego chorych z zaawansowanymi, nieoperacyjnymi wysoko wyróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki. Stopień bezpieczeństwa jest akceptowalny, a lek jest efektywny kosztowo.	REK 80/2013 z 1 lipca 2013 r. Pozytywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Wyniki obublikowanych badań klinicznych wskazują, że sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności i akceptowalnym profilu bezpieczeństwa. Stosowanie sunitynibu związane jest ze statystycznie zmiennym wydłużeniem czasu przeżycia wolnego od progresji oraz przeżycia całkowitego, zwiększeniem wystąpienia odpowiedzi na leczenie oraz zmniejszeniem prawdopodobieństwa wystąpienia zgonu.
Ratunkowy dostęp do technologii lekowych				
321/2020	Afinitor (everolimus), tabletki 10 mg	Nowotwór neuroendokrynnego przewodu pokarmowego (ICD-10: C18), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	SRP 8/2021 z 11 stycznia 2021 r. Pozytywna rekomendacja dla refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie Rada Przejrzystości uznaje za zasadne finansowanie leku Afinitor w ocenianym wskazaniu, biorąc pod uwagę: - pozytywną opinię Konsultanta Wojewódzkiego; - najnowsze wytyczne kliniczne, które w razie progresji po leczeniu analogami somatostatyny zalecają stosowanie everolimusu (jak NCCN 2020, ESMO 2020 czy ENETS 2016); - dane kliniczne, które w przedstawionym przypadku mogą wskazywać na szansę uzyskania efektu zdrowotnego; - niewielką populację docelową; - brak alternatywnych sposobów leczenia.	REK 5/2021 z 13 stycznia 2021 r. Pozytywna rekomendacja zgodnie ze stanowiskiem RP. Uzasadnienie Dostępne dowody naukowe i kliniczne wskazują na istotną skuteczność leku w terapii NET przewodu pokarmowego. Pacjenci objęci wnioskiem wykorzystali już wszystkie dostępne standardowe opcje leczenia - analogi somatostatyny oraz terapię izotopową - i w tej sytuacji everolimus stanowi kolejną, uznaną w wytycznych klinicznych opcję terapeutyczną.
111/2018	Afinitor (everolimus), tabletki 10 mg	Nowotwór neuroendokrynnego jelita krętego (ICD-10: C17.2), w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych	SRP 179/2018 z 16 lipca 2018 r. Pozytywna rekomendacja dla refundacji w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych. Uzasadnienie Wyniki badań RADIANT-2 i RADIANT-4 potwierdziły skuteczność everolimusu w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych (NET) jelita cienkiego.	REK 22/2018 z 18 lipca 2018 r. Negatywna rekomendacja. Uzasadnienie Nie odnaleziono badań odnoszących się do populacji pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym jelita krętego z zespołem rakowiaka. Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Afinitor u pacjentów z hormonalnie czynnymi rakowiakami nie zostały ustalone.

3.5.2 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla preparatu Cabometyx®. Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia (data ostatniego przeszukiwania: 08.12.2025 r.):

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>, <http://gmmmg.nhs.uk/>, <https://www.york.ac.uk/crd/> oraz <https://hsric.nlm.nih.gov/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au/>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz/>
- Kanada – <https://www.cadth.ca/>

W toku przeszukiwania stron agencji HTA zidentyfikowano dwie pozytywne rekomendacje dla wnioskowanego leku.

Szczegółowe dane przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Cabometyx®.

Organizacja	Wskazanie	Ocena
PBAC 2025	Leczenie pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET) lub trzustkowymi (pNET), u których doszło do progresji po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej, innej niż analog somatostatyny (SSA).	Pozytywna Decyzja ma formę <i>Authority Required (Streamlined)</i> i dotyczy leczenia zgodnego z kryteriami: • Pacjent nie może wcześniej otrzymywać refundowanego w PBS leczenia tym lekiem w tym wskazaniu, • Pacjent musi mieć chorobę postępującą wg kryteriów RECIST po co najmniej jednej wcześniejszej terapii systemowej (innej niż analog somatostatyny) w tym wskazaniu, przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem, • Pacjent musi mieć stan sprawności WHO ≤ 2 przed rozpoczęciem leczenia tym lekiem.

Organizacja	Wskazanie	Ocena
NICE 2025	Kabozantynib w leczeniu zaawansowanych guzów neuroendokrynnych, które uległy progresji po leczeniu systemowym.	Status projektu: w toku.
CADTH 2025	Leczenie dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanymi lub przerzutowymi bądź pozatrzustkowymi bądź trzustkowymi guzami neuroendokrynnymi, którzy otrzymali co najmniej jedno wcześniejsze leczenie.	Pozytywna – pod warunkiem spełnienia określonych kryteriów: • stopień złośliwości guza odpowiada klasyfikacji WHO stopień 1-3, • istnieje histologiczne potwierdzenie guza neuroendokrynnego trzustki, przewodu pokarmowego, płuca, grasicy, innego lub o nieznanym ognisku pierwotnym, • wystąpiła progresja choroby lub nieakceptowalne działania niepożądane po co najmniej jednej wcześniejszej terapii innej niż analog somatostatyny, • pacjent ma dobry stan sprawności. Może być wymagana obniżka ceny leku. Kabozantynib wykazuje akceptowalną wartość kliniczną, a decyzja uwzględnia także niezaspokojone potrzeby kliniczne, aspekty społeczne i etyczne, czynniki ekonomiczne oraz wpływ na system ochrony zdrowia.

4 Technologie opcjonalne

4.1 Wybór technologii opcjonalnych dla wnioskowanego wskazania

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [AOTMiT 2016].

pNET

Populację pacjentów z pNET stanowią osoby, które zakończyły leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem lub ewerolimusem, bądź u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii. Oznacza to, że powyższe terapie nie mogą być traktowane jako terapie opcjonalne dla wnioskowanego leczenia. W praktyce klinicznej wybór terapii kolejnej linii zależy od wcześniejszego leczenia, tolerancji pacjenta oraz dostępności odpowiednich opcji. Jeśli pacjent zakończył leczenie PRRT lub lekami celowanymi, bądź jeśli występują przeciwwskazania do ich zastosowania, powrót do tych schematów nie jest uzasadniony ani zgodny z obowiązującymi zasadami terapeutycznymi. Tym samym wnioskowana technologia adresuje populację o istotnie ograniczonych możliwościach leczenia, dla której wymienione terapie nie stanowią już możliwych alternatyw terapeutycznych. To uzasadnia wykluczenie ich jako komparatorów w analizie.

Dodatkowo, zgodnie z wynikami ankiety ekspertów, chemioterapia w pNET jest stosowana wyjątkowo rzadko, co potwierdza jej marginalną rolę w praktyce klinicznej w tej populacji – patrz Tab. 16. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych wytycznych, chemioterapia rozważana jest najczęściej w szczególnych sytuacjach, takich jak bardzo wysoki stopień agresywności choroby, szybka progresja lub brak możliwości zastosowania innych opcji. W zdecydowanej większości przypadków chemioterapia nie stanowi elementu standardowej ścieżki terapeutycznej pacjentów z pNET. W związku z tak ograniczonym wykorzystaniem oraz brakiem znaczenia klinicznego w typowej praktyce leczenia pNET, chemioterapia nie może być uznana za realną terapię opcjonalną ani za odpowiedni komparator w analizie. W praktyce oznacza to, że nie reprezentuje alternatywy terapeutycznej, do której mógłby być porównywany wnioskowany lek.

epNET

W populacji pacjentów z epNET sunitynib i ewerolimus są całkowicie wykluczone jako opcje terapeutyczne, ponieważ nie są refundowane poza guzami neuroendokrynnymi trzustki. Ich brak refundacji jednoznacznie przesądza, że nie mogą pełnić funkcji komparatorów dla wnioskowanego leczenia.

Terapia izotopowa ukierunkowana na receptory peptydowe (PRRT) w epNET nie jest formalnie wskazana do stosowania w pierwszej linii leczenia. Jednak zgodnie z praktyką kliniczną, pacjenci, którzy spełniają kryteria kwalifikacji do PRRT, otrzymują ją zazwyczaj już w pierwszej linii leczenia. Z danych z ankiet eksperckich wynika, że zdecydowana większość pacjentów kwalifikujących się do PRRT – niemal 99% – otrzymuje tę terapię. Zgodnie z praktyką kliniczną, jeśli pacjent jest odpowiednim kandydatem do PRRT, terapia ta zostanie zastosowana na możliwie najwcześniejszym etapie leczenia, co w praktyce oznacza jej wykorzystanie w pierwszej linii. Wnioskowana populacja obejmuje pacjentów po co najmniej jednej wcześniejszej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny, co oznacza, że w analizowanej populacji PRRT nie jest już dostępna jako opcja terapeutyczna. W związku z tym PRRT nie kwalifikuje się jako właściwy komparator w analizie.

Zgodnie z wynikami ankiety ekspertów, chemioterapia w epNET przewodu pokarmowego jest stosowana jedynie sporadycznie, co potwierdza jej marginalne znaczenie kliniczne w tej populacji – patrz Tab. 16. Zgodnie z informacjami przedstawionymi w zidentyfikowanych wytycznych jej stosowanie ogranicza się głównie do wybranych przypadków o nietypowym przebiegu klinicznym lub braku dostępności innych metod leczenia. Tak niskie wykorzystanie wskazuje, że chemioterapia nie pełni istotnej roli terapeutycznej w leczeniu epNET przewodu pokarmowego i nie może być uznana za wiarygodną terapię opcjonalną ani adekwatny komparator.

Co więcej, w przypadku epNET o lokalizacjach pozajelitowych jedyną realnie dostępną opcją terapeutyczną jest chemioterapia, stosowana wyłącznie w pierwszej linii leczenia. Po jej zakończeniu pacjenci nie mają żadnych kolejnych możliwości terapeutycznych – brak jest zarówno leczenia celowanego, jak i standardowych opcji systemowych o udokumentowanej skuteczności. Oznacza to, że po progresji choroby pacjenci pozostają bez jakiegokolwiek aktywnej terapii, co jednoznacznie potwierdza brak dostępnych alternatyw terapeutycznych. Tym samym chemioterapia nie odzwierciedla standardu opieki w populacji epNET i nie spełnia kryteriów komparatora ustalonego zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych.

Wybór komparatora

W świetle powyższego, we wszystkich analizowanych populacjach (pNET i epNET) żadna z dostępnych i teoretycznie możliwych do rozważenia terapii nie spełnia kryteriów, które pozwalałyby uznać ją za realną technologię opcjonalną. Terapie takie jak PRRT, sunitynib, ewerolimus czy chemioterapia są w tych populacjach albo już wykorzystane w poprzednich liniach leczenia, albo klinicznie niedostępne z uwagi na przeciwwskazania, bądź ich stosowanie jest marginalne i nieodzwierciedlające rzeczywistej praktyki klinicznej. W konsekwencji żadna z nich nie stanowi alternatywy terapeutycznej w momencie podejmowania decyzji o wdrożeniu leczenia wnioskowanego.

Brak dostępnych i aktywnych opcji systemowych o udokumentowanej skuteczności w populacjach pNET i epNET po niepowodzeniu wcześniejszych terapii powoduje, że pacjenci pozostają bez realnych możliwości leczenia przyczynowego. Tym samym jedyną uzasadnioną klinicznie oraz zgodną z praktyką opcją porównawczą pozostaje najlepsze leczenie wspomagające (BSC), które w tym kontekście stanowi faktyczny standard opieki nad pacjentami z zaawansowaną, progresywną chorobą. BSC odzwierciedla rzeczywisty sposób postępowania z pacjentami w tej fazie leczenia, zapewniając optymalne leczenie objawowe przy braku dostępnych alternatyw terapeutycznych.

Z tego względu uwzględnienie BSC jako komparatora jest w pełni zgodne z aktualną praktyką kliniczną, a także z zasadami oceny technologii medycznych, zgodnie z którymi komparator powinien odzwierciedlać standard leczenia stosowany w populacji docelowej.

Tab. 16. Ankieta ekspertów na temat odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie.

Lokalizacja NET	Schemat leczenia	Mediana
Trzustka	Lu-177	58,2%
	Sunitynib	3,4%
	Ewerolimus	34,9%
	FOLFOX	1,0%
	FOLFIRI	1,0%
	CAPOX	0,3%
	Karboplatyna + etopozyd	0,3%
	Cisplatyna + etopozyd	0,7%
Pozatrzustkowe umiejscowione w przewodzie pokarmowym	Lu-177	98,6%
	FOLFOX	1,0%
	CAPOX	0,3%
Pluco	Karboplatyna/Cisplatyna + etopozyd	100,0%

Lu-177 - Lutet-177, radioizotop stosowany w terapii izotopowej (ang. *Lutetium-177*); FOLFOX - schemat chemioterapii: folinian wapnia + fluorouracyl + oksaliplatyna (ang. *Folinic acid + Fluorouracil + Oxaliplatin*); FOLFIRI - schemat chemioterapii: folinian wapnia + fluorouracyl + irynotekan (ang. *Folinic acid + Fluorouracil + Irinotecan*); CAPOX - schemat chemioterapii: kapecytabina + oksaliplatyna (ang. *Capecitabine + Oxaliplatin*).

Najlepsze leczenie wspomagające

Najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) zdefiniowano w niniejszej analizie jako stosowanie analogów somatostatyny (SSA), takich jak oktreotyd LAR lub lanreotyd. SSA pełnią kluczową rolę w leczeniu chorych na NET, obejmując zarówno kontrolę objawów guzów hormonalnie czynnych, jak i działanie antyproliferacyjne u pacjentów z nowotworami dobrze zróżnicowanymi.

SSA są złotym standardem terapii objawowej w guzach funkcjonalnych, gdzie hamują wydzielanie hormonów i amin biogennych, co pozwala na skuteczną redukcję symptomów klinicznych i poprawę jakości życia. W leczeniu przewlekłym stosuje się oktreotyd LAR lub lanreotyd Autogel, z kolei krótkodziałające preparaty SSA wykorzystuje się w sytuacjach wymagających natychmiastowej kontroli objawów (np. przełomu rakowiaka), a także

w okresie okołoperacyjnym lub w wybranych przypadkach przed rozpoczęciem leczenia analogami długodziałającymi, w celu oceny tolerancji leku.

SSA stanowią również podstawową metodę leczenia antyproliferacyjnego. Zgodnie z rekomendacjami, SSA mogą być stosowane zarówno w chorobie stabilnej, jak i progresywnej, a także u chorych, u których przebieg nowotworu nie został jeszcze jednoznacznie określony.

Analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) są refundowane w ramach listy aptecznej:

- Oktreotyd:
 - Sandostatin®:
 - akromegalia;
 - we wskazaniu pozarejestacyjnym: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL.
 - Sandostatin LAR®:
 - akromegalia;
 - leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki oraz leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby;
 - we wskazaniu pozarejestacyjnym: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL.
- Lanreotyd:
 - Somatuline Autogel®:
 - akromegalia;
 - leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych;
 - leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (indeks Ki-67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami;
 - we wskazaniu pozarejestacyjnym: hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL.

Oktreotyd i lanreotyd są również dostępne w ramach katalogu chemioterapii:

- Oktreotyd (Sandostatin®, Sandostatin LAR®):
 - refundacja w przypadku guzów neuroendokrynnych trzustkowych i pozatrzustkowych zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego, płuc i innych lokalizacji (C.45.a.).
- Lanreotyd (Somatuline Autogel®):
 - refundacja w przypadku guzów neuroendokrynnych trzustkowych i pozatrzustkowych zlokalizowanych w obrębie przewodu pokarmowego i płuc i innych lokalizacji (C.37.a.).
 - refundacja w przypadku nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia (guzy neuroendokrynnie żołądkowo-jelitowo-trzustkowe nieznanego pochodzenia) (C.37.b.).

Tym samym, stosowanie SSA należy uznać za uzasadnioną technologię opcjonalną w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) dla pacjentów z NET trzustkowymi oraz pozatrzustkowymi NET przewodu pokarmowego, płuc i innych lokalizacji.

Zestawienie wybranych komparatorów wraz z uzasadnieniem przedstawiono w Tab. 17.

Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów.

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy
Guzy neuroendokrynnie trzustkowe i pozatrzustkowe	
BSC	Analogi somatostatyny (SSA) są uznawane za najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>) u pacjentów z guzami neuroendokrynnymi. Stosowanie tych leków jest powszechną praktyką kliniczną, potwierdzoną w badaniach i wytycznych, pozwalającą na dalszą kontrolę objawów i spowolnienie progresji choroby. Oktreotyd i lanreotyd są refundowane ze środków publicznych.

BSC – najlepsza opieka wspomagająca (ang. *best supportive care*).

4.2 Technologie opcjonalne refundowane w Polsce

Zgodnie z §4 ust. 3 pkt. 1 Rozporządzenia MZ z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu: Przegląd systematyczny badań pierwotnych zawiera porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi [Rozporządzenie MZ 2023].

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w aktualnym Obwieszczeniu MZ refundowane są:

- w ramach refundacji aptecznej:
 - oktreotyd
 - lanreotyd

- w ramach katalogu chemioterapii:
 - oktreotyd
 - lanreotyd

Sposób i poziom refundacji tych substancji przedstawiono w Tab. 18 (katalog chemioterapii) i Tab. 19 (refundacja apteczna).

Tab. 18. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN ub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją wg ICD 10	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octreotidum	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	2025-01-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	43,20	45,79	29,72	C.45.a.	bezpłatny	0
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań/do infuzji, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	2025-01-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	32,40	34,34	14,86	C.45.a.	bezpłatny	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	<1>2025-01-01 / <2>2023-11-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	560,76	594,40	594,40	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	<1>2025-07-01 / <2>2023-11-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	1121,53	1188,82	1188,82	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	<1>2025-07-01 / <2>2023-11-01	3 lata	1026.0, analogi somatostatyny	1682,28	1783,22	1783,22	<1>C.45.a.; <2>C.45.b.	bezpłatny	0
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	<1>2025-01-01 / <2>2023-09-01	3 lata	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	4446,96	4713,78	4713,78	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094416	<1>2025-01-01 / <2>2023-09-01	3 lata	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	2676,62	2837,21	2514,16	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	<1>2025-01-01 / <2>2023-09-01	3 lata	1026.1, analogi somatostatyny - lanreotyd	3557,78	3771,24	3771,24	<1>C.37.a.; <2>C.37.b.	bezpłatny	0

Tab. 19. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach listy aptecznej.

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Octreotidum	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459711	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01 - dla kolumny N, <1>2025-01-01/<2>2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1>3 lata/<2>2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	560,76	594,40	623,80	612,24	<u>Objętych refundacją:</u> <1>Akromegalia; <2>Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, którzy zadowolająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnym; rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, V Poma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby	ryczałt	14,76
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459612	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01 - dla kolumny N, <1>2025-01-01/<2>2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1>3 lata/<2>2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	1121,53	1188,82	1230,45	1224,49	zadowolająco reagują na leczenie oktreotydem podawanym podskórnym; rakowiak z objawami zespołu rakowiaka, V Poma, glukagonoma, gastrinoma (zespół Zollingera-Ellisona), insulinoma (w celu utrzymania właściwego stężenia glukozy przed operacją oraz w leczeniu podtrzymującym), GRFoma; Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prąjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym w celu zahamowania progresji choroby	ryczałt	9,16
	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml	05909990459513	<1>2025-07-01/<2>2024-07-01 - dla kolumny N, <1>2025-07-01/<2>2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1>3 lata/<2>2 lata 3 miesiące - dla kolumny O	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	1682,28	1783,22	1836,73	1836,73	<u>Pozarejestrowanych:</u> <1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekrecji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL	ryczałt	4,57

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042913	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2025-01-01/<2>2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1>3 lata/<2>2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	43,20	45,79	53,70	30,61	<u>Objętych refundacją:</u> Akromegalia <u>Pozarejestrowanych:</u> <1>hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL; <2>objawy hipersekcji występujące w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych innych niż określone w ChPL	ryczałt	26,29
	Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.po 1 ml	05909990042715	2025-01-01 - dla kolumny N, <1>2025-01-01/<2>2025-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, <1>3 lata/<2>2 lata 9 miesięcy - dla kolumny O	79.1, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	32,40	34,34	39,50	15,30		ryczałt	27,40
Lanreotidum	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	5660,25	5822,25	5956,55	5956,55	<u>Objętych refundacją:</u> <1>Akromegalia <u>Pozarejestrowanych:</u> hiperinsulinizm spowodowany inną przyczyną niż określona w ChPL	ryczałt	4,27
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01 - dla kolumny N, 2024-04-01 - dla kolumny O	3 lata - dla kolumny N, 2 lata 6 miesięcy - dla kolumny O	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	4245,18	4407,18	4512,36	4467,41		ryczałt	48,15
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01	3 lata	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	5660,25	5822,25	5956,55	5956,55	<u>Objętych refundacją:</u> <2>Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych	ryczałt	4,27
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094515	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01	3 lata	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	4245,18	4407,18	4512,36	4467,41		ryczałt	48,15
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.po 0,5 ml	05909991094614	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01	3 lata	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	5660,25	5822,25	5956,55	5956,55	<u>Objętych refundacją:</u>	bezpłatny do limitu	0,00

Substancja czynna	Nazwa postaci i dawka eku	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Termin wejścia w życie decyzji	Okres obowiązywania decyzji	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp. - strz.po 0,5 ml	05909991094515	<1>2025-01-01/<2>2024-07-01/<3>2023-09-01	3 lata	79.0, Hormony przysadki i podwzgórza - inhibitory hormonu wzrostu	4245,18	4407,18	4512,36	4467,41	<3>Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych GEP-NET G1 i części G2 (index Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami	bezpłatny do limitu	44,95

4.3 Charakterystyka wybranych komparatorów

4.3.1 Oktreotyd

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku oktreotyd. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 20 podsumowano charakterystykę leku, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Sandostatin LAR].

Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – oktreotyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml, EAN: 05909990459711 Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml, EAN: 05909990459612 Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg, 1 fiol. + 1 amp.-strz. z rozp. 2 ml, EAN: 05909990459513
Kod ATC	H01CB02
Substancja czynna	Oktreotyd (w postaci oktreotydu octanu)
Wskazanie	Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka. Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita.
Dawkowanie	<i>Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki</i> Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR co 4 tygodnie. Pacjenci przyjmujący podskórnie produkt leczniczy Sandostatin powinni kontynuować leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR. U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą poprawę objawów i wskaźników biologicznych, dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie. U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano tylko częściową poprawę objawów można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR do 30 mg podawanych co 4 tygodnie. W dniach, gdy pomimo leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, zaleca się podać dodatkowo podskórnie produkt leczniczy Sandostatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim uzyska się terapeutyczne stężenie oktreotydu. <i>Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita</i>

	Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie. W celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR w sytuacji braku progresji guza.
Droga podania	Podanie domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnętrzny układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

Źródło: ChPL Sandostatin LAR

4.3.1.1 Zarejestrowane wskazania

Leczenie pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne jest niewskazane lub nieskuteczne, lub pacjentów będących w okresie przejściowym, przed wystąpieniem całkowitego efektu działania radioterapii.

Leczenie objawów u pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki, np. rakowiakami z cechami zespołu rakowiaka.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części przjelita.

Leczenie gruczolaków przysadki wydzielających TSH:

- gdy nie doszło do normalizacji wydzielania po leczeniu chirurgicznym i (lub) radioterapii;
- u pacjentów, dla których leczenie chirurgiczne nie jest odpowiednie;
- u pacjentów napromienianych, aż do chwili, gdy radioterapia osiągnie skuteczność.

4.3.1.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie pacjentów z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki

Zaleca się rozpoczęcie leczenia od podawania dawki 20 mg produktu leczniczego Sandostatin LAR co 4 tygodnie. Pacjenci przyjmujący podskórnie produkt leczniczy Sandostatin powinni kontynuować leczenie w dawce uprzednio skutecznej przez 2 tygodnie po pierwszym wstrzyknięciu produktu leczniczego Sandostatin LAR.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano dobrą poprawę objawów i wskaźników biologicznych, dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR można zmniejszyć do 10 mg podawanych co 4 tygodnie.

U pacjentów, u których po 3 miesiącach leczenia uzyskano tylko częściową poprawę objawów można zwiększyć dawkę produktu leczniczego Sandostatin LAR do 30 mg podawanych co 4 tygodnie.

W dniach, gdy pomimo leczenia produktem leczniczym Sandostatin LAR objawy związane z guzami żołądka, jelit i trzustki są nasilone, zaleca się podać dodatkowo podskórnie produkt leczniczy Sandostatin w dawce stosowanej przed wprowadzeniem produktu leczniczego Sandostatin LAR. Może się to zdarzyć szczególnie podczas pierwszych 2 miesięcy leczenia, zanim uzyska się terapeutyczne stężenie oktreotydu.

Leczenie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi wywodzącymi się ze środkowej części prajelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, w przypadku których wykluczono ognisko pierwotne nieznajdujące się w środkowej części prajelita

Zalecana dawka produktu leczniczego Sandostatin LAR wynosi 30 mg, podawana co 4 tygodnie. W celu zahamowania rozwoju guza należy kontynuować leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR w sytuacji braku progresji guza

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie wpływały na wielkość całkowitej ekspozycji (AUC) na oktreotyd podawany podskórnie w postaci produktu leczniczego Sandostatin, dlatego nie ma konieczności dostosowywania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby

Badania produktu leczniczego Sandostatin podawanego podskórnie i dożylnie wykazały, że możliwości eliminacji mogą być zmniejszone u pacjentów z marskością wątroby, lecz nie są zmniejszone u pacjentów ze stłuszczeniem wątroby. W pewnych przypadkach pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą wymagać dostosowania dawki.

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku

W badaniu z produktem leczniczym Sandostatin podawanym podskórnie nie było konieczne dostosowanie dawki u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, dlatego nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR w tej grupie pacjentów.

Stosowanie u dzieci

Doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego Sandostatin LAR u dzieci jest ograniczone.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie w głębokim wstrzyknięciu domięśniowym. Kolejne wstrzyknięcia domięśniowe należy wykonywać naprzemiennie w lewy lub prawy mięsień pośladkowy.

4.3.1.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: somatostatyna i jej analogi

Kod ATC: H01CB02

Oktreotyd jest syntetycznym oktapeptydem, pochodną naturalnie występującej somatostatyny, o podobnych właściwościach farmakologicznych, ale znacząco dłuższym okresie działania. Hamuje on patologicznie zwiększone wydzielanie hormonu wzrostu (GH) oraz peptydów i serotoniny, uwalnianych przez wewnątrzwydzielniczy układ żołądkowo-jelitowo-trzustkowy (GEP).

U zwierząt oktreotyd silniej niż somatostatyna hamuje uwalnianie hormonu wzrostu, glukagonu i insuliny, wykazując większą selektywność w hamowaniu hormonu wzrostu i glukagonu.

U zdrowych ochotników wykazano, że oktreotyd, podobnie jak somatostatyna, hamuje:

- uwalnianie GH stymulowane arginina, wysiłkiem fizycznym i hipoglikemią wywołaną przez insulinę,
- poposiłkowe uwalnianie insuliny, glukagonu, gastryny i innych peptydów wytwarzanych przez wewnątrzwydzielniczy układ GEP oraz uwalnianie insuliny i glukagonu stymulowane przez argininę,
- uwalnianie hormonu tyreotropowego (TSH) stymulowane przez hormon uwalniający tyreotropinę (TRH).

U pacjentów z hormonalnie czynnymi guzami żołądka, jelit i trzustki leczenie produktem leczniczym Sandostatin LAR prowadzi do trwałego opanowania objawów związanych z chorobą podstawową. Działanie oktreotydu stosowanego w leczeniu różnych typów guzów żołądka, jelit i trzustki jest następujące:

Rakowiaki

Stosowanie oktreotydu może doprowadzić do zmniejszenia objawów choroby, szczególnie takich, jak nagłe zaczerwienienia skóry twarzy i biegunka. W wielu przypadkach towarzyszy temu zmniejszenie stężenia serotoniny w osoczu i zmniejszenie wydalania kwasu 5-hydroksyindolooctowego z moczem.

VIPoma

Pod względem biochemicznym guzy te charakteryzują się nadmiernym wytwarzaniem wazoaktywnego peptydu jelitowego (ang. VIP - vasoactive intestinal peptide). W większości przypadków stosowanie oktreotydu łagodzi przebieg ostrej biegunki wydzielniczej, będącej typowym objawem tej choroby, co w rezultacie daje poprawę jakości życia. Jednocześnie obserwuje się zmniejszenie zaburzeń elektrolitowych, np. hipokaliemii, co umożliwia zaprzestanie podawania płynów i elektrolitów, zarówno dojelitowo, jak i pozajelitowo. U niektórych pacjentów tomografia komputerowa wskazuje na spowolnienie lub zatrzymanie wzrostu guza, a nawet zmniejszenie jego rozmiarów, co dotyczy zwłaszcza przerzutów do wątroby. Poprawie klinicznej z reguły towarzyszy zmniejszenie w osoczu stężenia wazoaktywnego peptydu jelitowego, aż do wartości prawidłowych.

Glukagonoma

U większości pacjentów podawanie oktreotydu powoduje wyraźną poprawę zmian skórnych, występujących w postaci charakterystycznego dla tej choroby nekrolitycznego rumienia wędrującego. Oktreotyd w niewielkim stopniu wpływa na pojawiającą się często w tych przypadkach łagodną cukrzycę i zazwyczaj 10 jego stosowanie nie zmniejsza zapotrzebowania na insulinę lub doustne leki przeciwcukrzycowe. Oktreotyd łagodzi przebieg biegunki, co prowadzi do zwiększenia masy ciała u pacjentów z tym zaburzeniem. Podanie oktreotydu często prowadzi do natychmiastowego zmniejszenia stężenia glukagonu w osoczu, jednak działanie to na ogół nie utrzymuje się w czasie długotrwałego leczenia, mimo stałej poprawy klinicznej.

Gastrinoma/zespół Zollingera-Ellisona

Podawanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej lub leków blokujących receptor H₂ pozwala na ogół opanować nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego. Jednak biegunka, będąca również istotnym objawem, może nie być wystarczająco kontrolowana przez inhibitory pompy protonowej lub leki blokujące receptor H₂. Produkt leczniczy Sandostatin LAR może pomóc dalej zmniejszyć nadmierne wydzielanie kwasu żołądkowego i złagodzić objawy choroby, w tym biegunkę, ponieważ u niektórych pacjentów lek zmniejsza podwyższone stężenia gastryny.

Insulinoma

Stosowanie oktreotydu prowadzi do zmniejszenia stężenia insuliny immunoreaktywnej. U pacjentów z guzami, kwalifikującymi się do leczenia operacyjnego, oktreotyd może być pomocny w przywróceniu i utrzymaniu prawidłowego stężenia glukozy we krwi przed operacją. U pacjentów z łagodnymi lub złośliwymi nieoperacyjnymi guzami można skuteczniej utrzymywać właściwe stężenie glukozy we krwi, nawet bez jednoczesnego trwałego zmniejszenia stężenia insuliny we krwi.

4.3.1.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.1.5 Przedawkowanie

Zgłaszano ograniczoną liczbę przypadków niezamierzonego przedawkowania produktu leczniczego Sandostatin LAR. Dawki wahały się od 100 mg do 163 mg na miesiąc produktu leczniczego Sandostatin LAR. Jedynym zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym były uderzenia gorąca.

Zgłaszano przypadki pacjentów onkologicznych otrzymujących dawki produktu leczniczego Sandostatin LAR wynoszące do 60 mg/miesiąc oraz do 90 mg/2 tygodnie. Dawki te były na ogół dobrze tolerowane; zgłaszano jednak następujące zdarzenia niepożądane: częste oddawanie moczu, uczucie zmęczenia, depresja, niepokój i brak koncentracji.

W przypadku przedawkowania stosuje się leczenie objawowe.

4.3.1.6 Działania niepożądane

Do najczęstszych działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia oktreotydem należą zaburzenia ze strony żołądka i jelit, zaburzenia ze strony układu nerwowego, zaburzenia ze strony wątroby i dróg żółciowych oraz zaburzenia metabolizmu i odżywiania.

Do działań niepożądanych zgłaszanych najczęściej podczas badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu należały: biegunka, bóle brzucha, nudności, gazy, bóle głowy, kamica żółciowa, hiperglikemia i zaparcia. Innymi, często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zawroty głowy, miejscowy ból, błotko żółciowe, zaburzenia czynności tarczycy (np. zmniejszenie stężenia hormonu pobudzającego tarczycę [TSH], zmniejszenie stężenia całkowitej T₄ oraz zmniejszenie stężenia wolnej T₄), luźne stolce, zaburzenia tolerancji glukozy, wymioty, osłabienie i hipoglikemia.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane wymienione w Tab. 21 zostały zebrane w czasie badań klinicznych z zastosowaniem oktreotydu. Działania niepożądane przedstawiono wg klasyfikacji częstości występowania, jako pierwsze - najczęściej występujące, stosując następującą konwencję: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), w tym pojedyncze doniesienia. W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych – oktreotydu.

Układ / narząd	Częstość występowania	Działania niepożądane
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Biegunka, bóle brzucha, nudności, zaparcia, gazy.
	Często	Niestrawność, wymioty, wzdęcia, stolce tłuszczowe, luźne stolce, odbarwienie kału.
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Bóle głowy.
	Często	Zawroty głowy.
Zaburzenia endokrynologiczne	Często	Niedoczynność tarczycy, zaburzenia tarczycy (np. zmniejszenie stężenia TSH, zmniejszenie całkowitej T4 oraz zmniejszenie stężenia wolnej T4).
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Bardzo często	Kamica żółciowa.
	Często	Zapalenie pęcherzyka żółciowego, błotko żółciowe, hiperbilirubinemia.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Hiperglikemia.
	Często	Hipoglikemia, zaburzenia tolerancji glukozy, brak łaknienia.
	Niezbyt często	Odwodnienie.
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia.
	Często	Oslabienie.
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie aktywności aminotransferaz.
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Świąd, wysypka, wysienie.
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Duszność.
Zaburzenia serca	Często	Bradykardia.
	Niezbyt często	Tachykardia.

Dane po wprowadzeniu produktu do obrotu

O spontanicznie zgłaszanych działaniach niepożądanych, przedstawionych w Tab. 22 informowano na zasadzie dobrowolności, a rzetelne ustalenie częstości ich występowania oraz związku przyczynowego z narażeniem na działanie produktu leczniczego nie zawsze jest możliwe.

Tab. 22. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych – oktreotydu.

Układ / narząd	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Małopłytkowość
Zaburzenia układu immunologicznego	Anafilaksja, reakcje alergiczne/nadwrażliwość.

Układ / narząd	Działania niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Pokrzywka
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Ostre zapalenie trzustki, ostre zapalenie wątroby bez zastoju żółci, cholestatyczne zapalenie wątroby, zastój żółci, żółtaczką, żółtaczką cholestatyczną.
Zaburzenia serca	Arytmia
Badania diagnostyczne	Zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej, zwiększenie aktywności gamma glutamylotransferazy.

4.3.1.7 Kompetencje personelu

Produkt leczniczy Sandostatin LAR może być podawany wyłącznie przez wyszkolony personel medyczny.

4.3.2 Lanreotyd

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące leku lanreotyd. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego. W Tab. 23 podsumowano charakterystykę leku, będącego jednym z komparatorów w analizie [ChPL Somatuline Autogel].

Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – lanreotyd.

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg, 1 amp.-strz., 0,5 ml, EAN: 05909991094614 Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg, 1 amp.-strz. 0,5 ml, EAN: 05909991094515
Kod ATC	H01CB03
Substancja czynna	Lanreotyd (w postaci lanreotydu octanu)
Wskazanie	Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany: - w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami. - w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.
Dawkowanie	<u>Leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi</u> Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni. Następnie należy dostosować dawkę indywidualnie w zależności od stopnia ustąpienia objawów. Maksymalna zalecana dawka to 120 mg co 28 dni. U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt leczniczy Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub 56 dni. Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu leczniczego Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt leczniczy Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem

	lecniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni. Należy ściśle monitorować objawy po zmianie leczenia obejmującej dłuższe odstępy między dawkami. <u>Leczenie guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.</u> Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.
Droga podania	Podanie podskórne
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5 oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania. Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindoloocetowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego.

Źródło: ChPL Somatuline Autogel

4.3.2.1 Zarejestrowane wskazania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel jest wskazany:

- w długotrwałym leczeniu chorych na akromegalię, gdy stężenie krążącego hormonu wzrostu (GH) i (lub) insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1) pozostają nieprawidłowe po operacji i (lub) radioterapii oraz u pacjentów, u których nie jest możliwe przeprowadzenie operacji chirurgicznej i (lub) zastosowanie radioterapii. Celem postępowania terapeutycznego w akromegalii jest obniżenie stężeń GH i IGF-1, i o ile jest to możliwe, doprowadzenie ich do wartości prawidłowych.
- w leczeniu objawów związanych z akromegalią.
- w leczeniu guzów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej

części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami.

- w leczeniu objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi.

4.3.2.2 Dawkowanie i sposób podania

Dawkowanie

Leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi

Zalecana dawka początkowa wynosi od 60 do 120 mg podawana co 28 dni. Następnie należy dostosować dawkę indywidualnie w zależności od stopnia ustąpienia objawów. Maksymalna zalecana dawka to 120 mg co 28 dni.

U pacjentów, u których analog somatostatyny zapewnia dobrą kontrolę objawów choroby, produkt leczniczy Somatuline Autogel można wstrzykiwać w dawce 120 mg co 42 lub 56 dni. Na przykład, u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę za pomocą produktu leczniczego Somatuline Autogel w dawce 60 mg podawanej co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg podawanej co 56 dni, a u pacjentów, u których uzyskano dobrą kontrolę podając produkt leczniczy Somatuline Autogel w dawce 90 mg co 28 dni, można kontynuować leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel w dawce 120 mg co 42 dni. Należy ściśle monitorować objawy po zmianie leczenia obejmującej dłuższe odstępy między dawkami.

Leczenie guzów neuroendokrynnych żółdkowo-jelitowo-trzustkowych (GEP-NET) G1 i części guzów G2 (indeks Ki67 do maksymalnie 10%) środkowej części prajelita, trzustki lub nieznanego pochodzenia, po wykluczeniu ognisk pierwotnych w końcowej części prajelita, u dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi guzami miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami

Zalecana dawka to jedno wstrzyknięcie produktu leczniczego Somatuline Autogel 120 mg podawane co 28 dni. Leczenie produktem leczniczym Somatuline Autogel 120 mg należy prowadzić tak długo, jak jest to konieczne w celu kontroli guza.

Zaburzenia czynności nerek i (lub) wątroby

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu.

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczne dostosowanie dawki ze względu na szeroki zakres dawek terapeutycznych lanreotydu.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa ani skuteczności stosowania produktu leczniczego Somatuline Autogel u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Somatuline Autogel należy wstrzykiwać głęboko podskórnie w górny zewnętrzny kwadrant pośladka lub w górną zewnętrzną część uda.

W przypadku pacjentów, którzy otrzymują stałą dawkę produktu Somatuline Autogel oraz po odpowiednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia, produkt może być podany samodzielnie przez pacjenta lub przez przeszkoloną osobę. W przypadku samodzielnego podania leku iniekcje należy podawać w górną, zewnętrzną powierzchnię uda.

Decyzję dotyczącą tego, czy pacjent może wykonywać iniekcje samodzielnie, czy powinna je podawać przeszkolona osoba, powinien podjąć pracownik służby zdrowia.

Niezależnie od miejsca wykonania iniekcji, nie należy przy tym tworzyć fałdu skóry, a igłę należy wprowadzać w sposób zdecydowany, na całą jej długość, prostopadłe do powierzchni skóry. Iniekcje należy podawać naprzemiennie po lewej i prawej stronie ciała.

4.3.2.3 Mechanizm działania

Grupa farmakoterapeutyczna: hormony przysadki mózgowej i podwzgórza i ich analogi; somatostatyna i jej analogi

Kod ATC: H01CB03

Lanreotyd jest oktapeptydem, analogiem naturalnie występującej w organizmie somatostatyny. Podobnie jak somatostatyna, lanreotyd jest inhibitorem różnych funkcji endokrynnych, neuroendokrynnych, egzokrynnych i parakrynnych. Wykazuje wysokie powinowactwo do ludzkich receptorów somatostatyny (SSTR) 2 i 5 oraz obniżone powinowactwo do ludzkich receptorów SSTR 1, 3 i 4. Uważa się, że działanie produktu na receptory SSTR 2 i 5 jest głównym mechanizmem odpowiedzialnym za zahamowanie wydzielania GH. Lanreotyd wykazuje wyższą aktywność niż naturalna somatostatyna oraz cechuje się dłuższym czasem działania.

Lanreotyd, podobnie jak somatostatyna, wykazuje ogólne działanie hamujące czynność zewnątrzwydzielniczą. Hamuje podstawowe wydzielanie motyliny, GIP (żołądkowego peptydu hamującego) oraz polipeptydu trzustkowego, natomiast nie ma istotnego wpływu na wydzielanie sekretyny i gastryny na czczo. Lanreotyd zmniejsza także stężenie chromograniny A w osoczu i 5-HIAA (kwas 5-hydroksyindolooctowy) w moczu u pacjentów z guzami GEP-NET i podwyższonym stężeniem tych markerów nowotworowych. Lanreotyd wyraźnie hamuje poposiłkowy wzrost przepływu w tętnicy kręzkowej górnej i żyły wrotnej. Lanreotyd znacznie obniża stymulowane prostaglandyną E1 wydzielanie wody, sodu, potasu i chlorków do światła jelita czczego.

4.3.2.4 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, somatostatynę, pochodne peptydy lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.3.2.5 Przedawkowanie

W przypadku przedawkowania zaleca się leczenie objawowe.

4.3.2.6 Działania niepożądane

Działania niepożądane, zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów z akromegalią oraz guzami neuroendokrynnymi (GEP-NET), leczonych lanreotydem, wymieniono w Tab. 24 z podziałem na odpowiednie układy i narządy, zgodnie z następującą klasyfikacją: bardzo

często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Najczęściej występujące działania niepożądane podczas leczenia lanreotydem to zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (najczęściej zgłaszano biegunkę i ból brzucha, przemijający, zwykle o nasileniu łagodnym do umiarkowanego), kamice żółciową (często bezobjawową) oraz reakcje w miejscu podania (ból, guzek lub stwardnienie).

Profil działań niepożądanych jest podobny przy stosowaniu tego leku we wszystkich wskazaniach.

Tab. 24. Częstość występowania działań niepożądanych – lanreotyd.

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
Zaburzenia układu immunologicznego				Reakcje alergiczne (w tym obrzęk naczynioruchowy, anafilaksja, nadwrażliwość)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Hipoglikemia, zmniejszenie apetytu**, hiperlikemia, cukrzyca		
Zaburzenia psychiczne			Bezsenność*	
Zaburzenia układu nerwowego		Ból głowy, zawroty głowy, ospałość**		
Zaburzenia serca		Bradykardia zatokowa*		
Zaburzenia naczyniowe			Uderzenia gorąca*	
Zaburzenia żołądka i jelit	Biegunka, wolne stolce*, ból brzucha	Nudności, wymioty, zaparcia, wzdęcia, uczucie pełności, uczucie dyskomfortu w brzuchu*, dyspepsja, biegunka tłuszczowa**	Nieprawidłowe zabarwienie stolca*	Zewnątrzwydzielnicza niewydolność trzustki, zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Kamica żółciowa	Poszerzenie przewodów żółciowych*		Zapalenie pęcherzyka żółciowego, zapalenie dróg żółciowych
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Łysienie, hipotrichoza*		
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Ból mięśniowo-szkieletowy**, ból mięśniowy**		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		Astenia, zmęczenie, reakcje w miejscu podania (ból, zgrubienie, stwardnienie, guzek, świąd)		Ropień w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne		Wzrost aktywności ALAT*, nieprawidłowa aktywność AspAT*, nieprawidłowe stężenie ALAT*, wzrost stężenia glukozy we krwi*, wzrost stężenia hemoglobiny glikozylowanej*, zmniejszenie aktywności enzymów trzustkowych**	Wzrost aktywności AspAT*, wzrost aktywności fosfatazy zasadowej we krwi*, nieprawidłowe stężenie bilirubiny we krwi*, spadek stężenia sodu we krwi*	

* na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z akromegalią

Klasyfikacja układów i narządów	Bardzo często (≥1/10)	Często (≥1/100 do <1/10)	Niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100)	Dane dotyczące bezpieczeństwa zgromadzone po wprowadzeniu produktu do obrotu (częstość nieznana)
---------------------------------	-----------------------	--------------------------	-------------------------------------	--

** na podstawie badań przeprowadzonych z udziałem pacjentów z guzami GEP-NET

4.3.2.7 Kompetencje personelu

Wstrzyknięcie powinno być wykonane przez pracownika służby zdrowia, osobę przeszkoloną (członek rodziny lub przyjaciel) albo samodzielnie przez pacjenta po odpowiednim przeszkoleniu przez pracownika służby zdrowia. Decyzję dotyczącą samodzielnego podawania lub podawania przez inną przeszkoloną osobę podejmuje lekarz.

5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy efektywności klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji [AOTMiT 2016], zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia.

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej (skuteczności klinicznej i profilu bezpieczeństwa) powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Zgodnie z wytycznymi EMA [EMA 2012] dotyczącymi oceny przeciwnowotworowych produktów leczniczych, do akceptowalnych pierwszorzędowych punktów końcowych zaliczane są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite, przeżycie wolne od progresji choroby/przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS).

W wyjątkowych przypadkach pierwszorzędowymi punktami końcowymi mogą być: czas do progresji choroby (ang. *time to progression*, TTP) lub czas do niepowodzenia leczenia (ang. *time to treatment failure*, TTF), kontrola objawów, czas do progresji objawowej (ang. *time to symptomatic tumour progression*, TTSP). Niezależnie od wyboru pierwszorzędowego punktu końcowego (OS lub PFS), powinny być raportowane: odsetek odpowiedzi obiektywnych (ang. *objective response rate*, ORR; tj. odsetek chorych, u których obserwowano całkowitą lub częściową odpowiedź) i odsetek stabilizacji nowotworu (np. w 3 i 6 m-cu). Jako dodatkowe punkty końcowe w przypadku paliatywnego leczenia, przydatna jest ocena jakości życia zależnej od zdrowia lub samooceny wyników leczenia przez pacjenta.

Zgodnie z załącznikiem do wspomnianych wytycznych EMA, dotyczących konkretnych nowotworów, w badaniach wstępnych obiektywna odpowiedź na leczenie może być akceptowalnym punktem końcowym we wczesnej ocenie leku, pomimo że mała częstość odpowiedzi na leczenie może powodować niedoszacowanie rzeczywistych korzyści klinicznych wynikających ze stosowania danego leku. W związku z tym, inne punkty końcowe pokazujące korzyści kliniczne oraz kontrolę paliatywną (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności) powinny zostać uwzględnione w badaniu. Prognostyczne i predykcyjne markery molekularne i mechanizmy oporności powinny być aktywnie badane. W przypadku badań podtrzymujących w porównaniu do placebo/BSC, rekomendowanym punktem końcowym jest OS.

Zgodnie z wytycznymi FDA z 2018 r., dotyczącymi wyników końcowych w badaniach klinicznych dla leków stosowanych w nowotworach i terapiach biologicznych, do ważnych punktów końcowych należą [FDA 2018]:

- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS; konieczna randomizacja, niekonieczne zaślepienia badania);
- wyniki końcowe dotyczące objawów (samoocena wyników leczenia przez pacjenta, ang. *patient-reported outcomes*, PROs; badania randomizowane zaślepienie),
- przeżycie wolne od choroby (ang. *disease-free survival*, DFS; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie);
- odsetek odpowiedzi obiektywnych (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- odpowiedź całkowita (surogat, badania z jednym analizowanym ramieniem lub randomizowane badania, preferowane zaślepienie w badaniach porównujących różne terapie);
- przeżycie wolne od progresji choroby (w tym od zgonu, ang. *progression-free survival*, PFS) lub czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP; surogat, konieczna randomizacja, preferowane zaślepienie).*

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocenę skuteczności przeprowadzono w oparciu o następujące punkty końcowe:

- przeżycie całkowite (OS, ang. *overall survival*),
- przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. *progression free survival*),
- obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. *objective response rate*).

W ocenie bezpieczeństwa uwzględniono:

- zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia,
- poważne zdarzenia niepożądane,
- przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądanych.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.

Poniżej przedstawiono punkty końcowe uwzględnione w ramach oceny GRADE wraz z wagami poszczególnych punktów [GRADE].

* Preferowane PFS; TTP akceptowane w przypadku, gdy większość zgonów jest niezwiązana z rakiem.

Tab. 25. Wagi punktów końcowych wg GRADE.

Punkt końcowy	Waga punktu słownie	Waga punktu numerycznie
Przeżycie całkowite	Krytyczna	9
Przeżycie wolne od progresji	Krytyczna	8
Obiektywna odpowiedź na leczenie	Wysoka	6
Zdarzenia niepożądane 3 i 4 stopnia	Wysoka	6
Poważne zdarzenia niepożądane	Wysoka	6
Przerwanie leczenia z powodu zdarzeń niepożądane	Wysoka	6

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy klinicznej zostaną włączone poprawnie zaprojektowane, randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną (badania RCT, ang. *randomized controlled trial*) bezpośrednio porównujące kabozantynib z uwzględnionymi technologiami opcjonalnymi lub, w przypadku braku ww. doniesień - badania obserwacyjne. Uwzględnione zostaną również opracowania wtórne spełniające kryteria przeglądów systematycznych (tj. prace, w których przeszukiwania co najmniej dwóch baz danych dokonało co najmniej dwoje badaczy) oraz opracowania dotyczące efektywności praktycznej, tj. badania przeprowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, w których oceniano stosowanie leku kabozantynib w analizowanej populacji pacjentów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania leku kabozantynib (Cabometyx®) w leczeniu :

- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz
- dorosłych pacjentów z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii,

a także ocena aspektów ekonomicznych (w zależności od wyników analizy klinicznej poprzez analizę efektywności kosztowej lub minimalizację kosztów) oraz wpływu na budżet związanych z pozytywną decyzją refundacyjną.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study type*) przedstawiono w Tab. 26.

Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	• Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi pozatrzustkowymi (epNET), u których doszło do progresji choroby po uprzednim zastosowaniu co najmniej jednej terapii ogólnoustrojowej innej niż analogi somatostatyny oraz • Dorośli pacjenci z nieresekcyjnymi lub przerzutowymi, dobrze zróżnicowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustkowymi (pNET), którzy zakończyli leczenie terapią izotopową ukierunkowaną na receptory peptydowe (PRRT), sunitynibem i ewerolimusem, lub u których istnieją przeciwwskazania do zastosowania tych terapii.
Interwencja (I)	Kabozantynib (Cabometyx®)
Komparator (C)	Najlepsze leczenie wspomagające (BSC, ang. <i>best supportive care</i>)
Efekty zdrowotne (O)	Skuteczność: • przeżycie całkowite (OS, ang. <i>overall survival</i>) • przeżycie wolne od progresji (PFS, ang. <i>progression free survival</i>) • obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR, ang. <i>objective response rate</i>) Jakość życia Bezpieczeństwo: • zdarzenia niepożądane.
Typ badań (S)	Opracowania pierwotne:

Kryterium	Charakterystyka
	• randomizowane badania kliniczne z grupą kontrolną lub w przypadku ich braku – badania obserwacyjne. Opracowania wtórne: • przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria przeglądu systematycznego. Badania efektywności praktycznej: • jakiegokolwiek opracowania oceniające efektywność leku w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Spis rysunków

Rys. 1. Algorytm postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w GEP-NEN [PSGN 2022a].....	27
Rys. 2. Algorytm postępowania terapeutycznego w nowotworach endokrynnych trzustki [PSGN 2022b].	29

Spis tabel

Tab. 1. Guzy neuroendokryne żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP-NET) - klasyfikacja WHO 2019.....	12
Tab. 2. Guzy neuroendokryne płuc - klasyfikacja WHO 2021.	13
Tab. 3. Klasyfikacja TNM dla guzów neuroendokrynych żołądka (AJCC 2017).	13
Tab. 4. Klasyfikacja TNM dla guzów neuroendokrynych trzustki (AJCC 2017).	14
Tab. 5. Grupy prognostyczne TNM dla guzów neuroendokrynych żołądka i trzustki (AJCC 2017).	14
Tab. 6. Charakterystyka czynnych hormonalnie guzów neuroendokrynych [PSGN 2022b, Rydzewska 2022].	15
Tab. 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej.	25
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wnioskowanym wskazaniu.	41
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	42
Tab. 10. Zalecane modyfikacje dawki produktu Cabometyx® w razie wystąpienia działań niepożądanych.....	44
Tab. 11. Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych lub po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów otrzymujących kabozantynib w monoterapii.	46
Tab. 12. Sposób i poziom finansowania leku Cabometyx®.....	49
Tab. 13. Podsumowanie wnioskowanego sposobu finansowania.....	50
Tab. 14. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące terapii guzów neuroendokrynych.....	51
Tab. 15. Rekomendacje refundacyjne dla preparatu Cabometyx®.....	55
Tab. 16. Ankieta ekspertów na temat odsetka pacjentów stosujących poszczególne terapie.....	59
Tab. 17. Zestawienie wybranych komparatorów.....	61
Tab. 18. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach katalogu chemioterapii.....	63
Tab. 19. Sposób i poziom finansowania technologii opcjonalnych w ramach listy aptecznej.....	64
Tab. 20. Charakterystyka komparatorów – oktreotyd.....	67
Tab. 21. Działania niepożądane zgłaszane w badaniach klinicznych – oktreotyd.	72
Tab. 22. Działania niepożądane pochodzące ze zgłoszeń spontanicznych – oktreotyd.	72
Tab. 23. Charakterystyka komparatorów – lanreotyd.....	73
Tab. 24. Częstość występowania działań niepożądanych – lanreotyd.	77
Tab. 25. Wagi punktów końcowych wg GRADE.....	81
Tab. 26. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.....	83

Bibliografia

- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016. Warszawa, sierpień 2016. Dostęp online: <https://www.aotm.gov.pl/wytyczne-oceny-technologii-medycznych/>, dostęp: 23.10.2025.
- Alshareefy 2023** Alshareefy Y, Cummins S, Mazzoleni A, Sharma V, Guggilapu S, Leong AWY, Wireko AA. A review of functional pancreatic neuroendocrine tumors: Exploring the molecular pathogenesis, diagnosis and treatment. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Nov 17;102(46):e36094.
- ASCO 2023** Del Rivero J, Perez K, Kennedy EB, Mittra ES, Vijayvergia N, Arshad J, Basu S, Chauhan A, Dasari AN, Bellizzi AM, Gangi A, Grady E, Howe JR, Ivanidze J, Lewis M, Mailman J, Raj N, Soares HP, Soulen MC, White SB, Chan JA, Kunz PL, Singh S, Halfdanarson TR, Strosberg JR, Bergsland EK. Systemic Therapy for Tumor Control in Metastatic Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2023 Nov 10;41(32):5049-5067.
- ASCO 2025** Perez K, Del Rivero J, Kennedy EB, Basu S, Chauhan A, Connolly HM, Dasari AN, Gangi A, Clarke CN, Hallet J, Howe JR, Grady E, Ivanidze J, Mittra ES, White SB, Raj NP, Vijayvergia N, Lewis MA, Chan JA, Kunz PL, Mailman J, Arshad J, Soares HP, Singh S, Chandrasekharan C, Soulen MC, Janson ET, Halfdanarson TR, Strosberg JR, Bergsland EK. Symptom Management for Well-Differentiated Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: ASCO Guideline. *JCO Oncol Pract*. 2025 May 9:OP2500133.
- Bałdys-Waligórska 2021** Bałdys-Waligórska A, Nowak A. Neuroendocrine neoplasms of the digestive system - current classification and terminology. *NOWOTWORY J Oncol* 2021; 71: 26-37.
- Basuroy 2018** Basuroy R, Bouvier C, Ramage JK, Sissons M, Srirajaskanthan R. Delays and routes to diagnosis of neuroendocrine tumours. *BMC Cancer*. 2018 Nov 16;18(1):1122. doi: 10.1186/s12885-018-5057-3. PMID: 30445941;
- Bednarczuk 2022** Bednarczuk T, Zemczak A, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, Ćwikła JB, Foltyn W, Gisterek I, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarzab M, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kołasińska-Ćwikła A, Kopacz-Wróbel K, Kowalska A, Królicki L, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lewiński A, Liszka Ł, Londzin-Olesik M, Marek B, Malczewska A, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Dulawa E, Pavel ME, Pilch-Kowalczyk J, Reguła J, Rosiek V, Ruchała M, Rydzewska G, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Starzyńska T, Stojčev Z, Strzelczyk J, Studniarek M, Syrenicz A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zgliczyński W, Zieniewicz K, Kos-Kudła B. Neuroendocrine neoplasms of the small intestine and the appendix - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne jelita cienkiego i wyrostka robaczkowego - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. *Endokrynol Pol*. 2022;73(3):549-583.
- Bischoff 2022** Bischoff P, Trinks A, Wiederspahn J, Obermayer B, Pett JP, Jurmeister P, Elsner A, Dziódzio T, Rückert JC, Neudecker J, Falk C, Beule D, Sers C, Morkel M, Horst D, Klauschen F, Blüthgen N. The single-cell transcriptional landscape of lung carcinoid tumors. *Int J Cancer*. 2022 Jun 15;150(12):2058-2071.
- Bowen 2009** Bowen KA, Silva SR, Johnson JN, Doan HQ, Jackson LN, Gulhati P, Qiu S, Riall TS, Evers BM. An analysis of trends and growth factor receptor

	expression of GI carcinoid tumors. <i>J Gastrointest Surg.</i> 2009 Oct;13(10):1773-80.
CADTH 2025	Dostęp online: https://www.cda-amc.ca/sites/default/files/DRR/2025/PX0378-Cabozantinib_Recommendation.pdf , dostęp: 16.10.2025.
ChPL Cabometyx	Charakterystyka Produktu Leczniczego Cabometyx®. Dostęp online: https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_pl.pdf , dostęp: 16.10.2025.
ChPL Sandostatin LAR	Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR®. Dostęp online: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp: 16.10.2025.
ChPL Somatuline Autogel	Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel®. Dostęp online: https://rejestry.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , dostęp: 16.10.2025.
Corti 2003	Corti F, Brizzi MP, Amoroso V, et al. Assessing the safety and activity of cabozantinib combined with lanreotide in gastroenteropancreatic and thoracic neuroendocrine tumors: rationale and protocol of the phase II LOLA trial. <i>BMC Cancer</i> 2023;23:908.
Das 2021	Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? <i>Curr Oncol Rep.</i> 2021 Mar 14;23(4):43.
Das 2021	Das S, Dasari A. Epidemiology, Incidence, and Prevalence of Neuroendocrine Neoplasms: Are There Global Differences? <i>Curr Oncol Rep.</i> 2021 Mar 14;23(4):43.
Dasari 2017	Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, Shih T, Yao JC. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. <i>JAMA Oncol.</i> 2017 Oct 1;3(10):1335-1342.
Du 2016	Du Y, Ter-Minassian M, Brais L, Brooks N, Waldron A, Chan JA, Lin X, Kraft P, Christiani DC, Kulke MH. Genetic associations with neuroendocrine tumor risk: results from a genome-wide association study. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2016 Aug;23(8):587-94.
Durma 2023	Durma AD, Saracyn M, Kołodziej M, Józwik-Plebanek K, Dmochowska B, Kapusta W, Żmudski W, Mróz A, Kos-Kudła B, Kamiński G. Epidemiology of Neuroendocrine Neoplasms and Results of Their Treatment with [177Lu]Lu-DOTA-TATE or [177Lu]Lu-DOTA-TATE and [90Y]Y-DOTA-TATE-A Six-Year Experience in High-Reference Polish Neuroendocrine Neoplasm Center. <i>Cancers (Basel).</i> 2023 Nov 18;15(22):5466.
Ebner 2025	Ebner R, Sheikh GT, Brendel M, Ricke J, Cyran CC. ESR Essentials: role of PET/CT in neuroendocrine tumors-practice recommendations by the European Society for Hybrid, Molecular and Translational Imaging. <i>Eur Radiol.</i> 2025 Apr;35(4):1903-1912.
EMA 2012	European Medicines Agency. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man. Dec 2012;EMA/CHMP/703715/2012. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137127.pdf
ENETS 2023a	Kos-Kudła B, Castaño JP, Denecke T, Grande E, Kjaer A, Koumarianou A, de Mestier L, Partelli S, Perren A, Stättner S, Valle JW, Fazio N. European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) 2023 guidance paper for nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumours. <i>J Neuroendocrinol.</i> 2023 Dec;35(12):e13343.
ENETS 2023b	Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, Perren A, Petrucci S, Prasad V, Ruszniewski P, Thirlwell C, Vullierme MP, Welin S,

	Bartsch DK. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. <i>J Neuroendocrinol.</i> 2023 Aug;35(8):e13318.
ENETS 2023c	Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MF, Schrader J, Begum N, Sundin A, Falconi M, O'Toole D. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1-G3. <i>J Neuroendocrinol.</i> 2023 Aug;35(8):e13306.
ENETS 2023d	Rinke A, Ambrosini V, Dromain C, Garcia-Carbonero R, Haji A, Koumariannou A, van Dijkum EN, O'Toole D, Rindi G, Scoazec JY, Ramage J. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for colorectal neuroendocrine tumours. <i>J Neuroendocrinol.</i> 2023 Jun;35(6):e13309.
ENETS 2023e	Kaltsas G, Walter T, Knigge U, Toumpanakis C, Santos AP, Begum N, Pape UF, Volante M, Frilling A, Couvelard A. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for appendiceal neuroendocrine tumours (aNET). <i>J Neuroendocrinol.</i> 2023 Oct;35(10):e13332.
ENETS 2024	Lamarca A, Bartsch DK, Caplin M, Kos-Kudla B, Kjaer A, Partelli S, Rinke A, Janson ET, Thirlwell C, van Velthuysen MF, Vullierme MP, Pavel M. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2024 guidance paper for the management of well-differentiated small intestine neuroendocrine tumours. <i>J Neuroendocrinol.</i> 2024 Sep;36(9):e13423.
ESMO 2020	Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. <i>Ann Oncol.</i> 2020 Jul;31(7):844-860.
ESMO 2021	Baudin E, Caplin M, Garcia-Carbonero R, Fazio N, Ferolla P, Filosso PL, Frilling A, de Herder WW, Hörsch D, Knigge U, Korse CM, Lim E, Lombard-Bohas C, Pavel M, Scoazec JY, Sundin A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Lung and thymic carcinoids: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up☆. <i>Ann Oncol.</i> 2021 Apr;32(4):439-451
ESMO 2024	Hadoux J, Lamarca A, Grande E, Deandreis D, Kaltsas G, Janson ET, Tombal B, Pavel M, Thariat J, van Velthuysen MF, Herman P, Dromain C, Baudin E, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org . Neuroendocrine neoplasms of head and neck, genitourinary and gynaecological systems, unknown primaries, parathyroid carcinomas and intrathyroid thymic neoplasms: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. <i>ESMO Open.</i> 2024 Oct;9(10):103664.
FDA 2018	U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration Oncology Center of Excellence, Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics. Guidance for Industry. December 2018.
Fjällskog 2003	Fjällskog ML, Lejonklou MH, Öberg KE, Eriksson BK, Janson ET. Expression of molecular targets for tyrosine kinase receptor antagonists in malignant endocrine pancreatic tumors. <i>Clin Cancer Res.</i> 2003 Apr;9(4):1469-73.
Fjällskog 2007	Fjällskog ML, Hessman O, Eriksson B, Janson ET. Upregulated expression of PDGF receptor beta in endocrine pancreatic tumors and metastases compared to normal endocrine pancreas. <i>Acta Oncol.</i> 2007;46(6):741-6.
Halperin 2015	Halperin DM, Kulke MH, Yao JC. A tale of two tumors: treating pancreatic and extrapancreatic neuroendocrine tumors. <i>Annu Rev Med.</i> 2015;66:1-16

Halperin 2017	Halperin DM, Shen C, Dasari A, Xu Y, Chu Y, Zhou S, Shih YT, Yao JC. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Apr;18(4):525-534.
Hansel 2003	Hansel DE, Rahman A, Hermans J, de Krijger RR, Ashfaq R, Yeo CJ, Cameron JL, Maitra A. Liver metastases arising from well-differentiated pancreatic endocrine neoplasms demonstrate increased VEGF-C expression. <i>Mod Pathol.</i> 2003 Jul;16(7):652-9.
Howe 2020	Howe JR, Merchant NB, Conrad C, Keutgen XM, Hallet J, Drebin JA, Minter RM, Lairmore TC, Tseng JF, Zeh HJ, Libutti SK, Singh G, Lee JE, Hope TA, Kim MK, Menda Y, Halfdanarson TR, Chan JA, Pommier RF. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Paper on the Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. <i>Pancreas.</i> 2020 Jan;49(1):1-33.
Ichihara 2004	Ichihara M, Murakumo Y, Takahashi M. RET and neuroendocrine tumors. <i>Cancer Lett.</i> 2004 Feb 20;204(2):197-211.
Inaba 2022	Inaba Y, Hijioka S, Iwama I, Asai T, Miyamura H, Chatani S, Hasegawa T, Murata S, Kato M, Sato Y, Yamaura H, Onaya H, Shimizu J, Hara K. Clinical usefulness of Somatostatin Receptor Scintigraphy in the Diagnosis of Neuroendocrine Neoplasms. <i>Asia Ocean J Nucl Med Biol.</i> 2022 Winter;10(1):1-13.
Kasajima 2011	Kasajima A, Pavel M, Darb-Esfahani S, Noske A, Stenzinger A, Sasano H, Dietel M, Denkert C, Röcken C, Wiedenmann B, Weichert W. mTOR expression and activity patterns in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. <i>Endocr Relat Cancer.</i> 2011 Jan 13;18(1):181-92.
Kenney 2025	Kenney LM, Hughes M. Surgical management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. <i>Cancers (Basel).</i> 2025 Jan;17(3):377.
Krug 2022	Krug S, Rinke A, Pavel M. Watch and Wait Strategies in NET Patients: More than Expected. <i>Arch Clin Med Case Rep.</i> 2022;6(4):534-536.
Leoncini 2015	Leoncini E, Carioli G, La Vecchia C, Boccia S, Rindi G. Risk factors for neuroendocrine neoplasms: a systematic review and meta-analysis. <i>Ann Oncol.</i> 2016 Jan;27(1):68-81.
Liu 2025	Liu J, Ling J, Li L, Wu Y, Song C, Shi S, Dong Z, Wang J, Tang M, Feng ST, Luo Y, Xu D. Genetic syndromes associated with pancreatic neuroendocrine neoplasms and imaging diagnostic strategies. <i>Abdom Radiol (NY).</i> 2025 Jul;50(7):3187-3198.
Moher 2009	Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. <i>BMJ.</i> 2009 Jul 21;339:b2535. doi: 10.1136/bmj.b2535. PMID: 19622551; PMCID: PMC2714657.
NANETS 2020	Halfdanarson TR, Strosberg JR, Tang L, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guidelines for Surveillance and Medical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. <i>Pancreas.</i> 2020 Aug;49(7):863-881.
NANETS 2021	Singh S, Bergsland EK, Card CM, Hope TA, Kunz PL, Laidley DT, Lawrence B, Leyden S, Metz DC, Michael M, Modahl LE, Myrehaug S, Padda SK, Pommier RF, Ramirez RA, Soulen M, Strosberg J, Sung A, Thawer A, Wei B, Xu B, Segelov E. Commonwealth Neuroendocrine Tumour Research Collaboration and the North American Neuroendocrine Tumor Society Guidelines for the Diagnosis and Management of Patients With Lung Neuroendocrine Tumors: An International Collaborative Endorsement and Update of the 2015 European Neuroendocrine Tumor Society Expert Consensus Guidelines. <i>J Thorac Oncol.</i> 2020 Oct;15(10):1577-1598.

NANETS 2023	Eads JR, Halfdanarson TR, Asmis T, Bellizzi AM, Bergsland EK, Dasari A, El-Haddad G, Frumovitz M, Meyer J, Mittra E, Myrehaug S, Nakakura E, Raj N, Soares HP, Untch B, Vijayvergia N, Chan JA. Expert Consensus Practice Recommendations of the North American Neuroendocrine Tumor Society for the management of high grade gastroenteropancreatic and gynecologic neuroendocrine neoplasms. <i>Endocr Relat Cancer</i> . 2023 Jul 11;30(8):e220206.
NCCN 2025	National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 3.2025. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Dostęp online: https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1448 (dostęp: 9.10.2025)
NICE 2025	Dostęp online: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta11613 , dostęp: 16.10.2025.
Öberg 2017	Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. <i>Gland Surg</i> . 2018 Feb;7(1):20-27.
Oronsky 2017	Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. <i>Neoplasia</i> . 2017 Dec;19(12):991-1002
Papadopoulou-Marketou 2024	Papadopoulou-Marketou N, Tsoli M, Chatzellis E, Alexandraki KI, Kaltsas G. Hereditary Syndromes Associated with Pancreatic and Lung Neuroendocrine Tumors. <i>Cancers (Basel)</i> . 2024 May 30;16(11):2075.
PBAC 2025	Dostęp online: https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2025-07/cabozantinib-psd-july-2025 , dostęp: 08.12.2025.
PSGN 2022a	Kos-Kudła B, Foltyn W, Malczewska A, Bednarczuk T, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, Ćwikła JB, Gisterek I, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarząb B, Jarząb M, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kolasińska-Ćwikła A, Kowalska A, Królicki L, Krzakowski M, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lewiński A, Liszka Ł, Londzin-Olesik M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duła E, Pavel ME, Pilch-Kowalczyk J, Reguła J, Rosiek V, Ruchała M, Rydzewska G, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Starzyńska T, Stojčev Z, Strzelczyk J, Studniarek M, Syrenicz A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zemczak A, Zgliczyński W, Zieniewicz K. Update of the diagnostic and therapeutic guidelines for gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Aktualizacja zaleceń ogólnych dotyczących postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol</i> . 2022;73(3):387-454.
PSGN 2022b	Kos-Kudła B, Rosiek V, Borowska M, Bednarczuk T, Bolanowski M, Chmielik E, Ćwikła JB, Foltyn W, Gisterek I, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Jarząb M, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kolasińska-Ćwikła A, Kowalska A, Królicki L, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lewiński A, Liszka Ł, Londzin-Olesik M, Marek B, Malczewska A, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duła E, Pavel ME, Pilch-Kowalczyk J, Reguła J, Ruchała M, Rydzewska G, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Starzyńska T, Stojčev Z, Strzelczyk J, Studniarek M, Syrenicz A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zemczak A, Zgliczyński W, Zieniewicz K. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne trzustki - uaktualnione zasady diagnostyki i leczenia (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol</i> . 2022;73(3):491-548.

PTOK 2025	Krzakowski M, Jassem J, Antczak A, Błasińska K, Chorostowska-Wynimko J, Dziadziuszko R, et al. Nowotwory klatki piersiowej. Onkologia w Praktyce Klinicznej - Edukacja. 2025;11(5):317-358.
Qian 2016	Qian ZR, Li T, Ter-Minassian M, Yang J, Chan JA, Brais LK, Masugi Y, Thiagalingam A, Brooks N, Nishihara R, Bonnemarie M, Masuda A, Inamura K, Kim SA, Mima K, Sukawa Y, Dou R, Lin X, Christiani DC, Schmidlin F, Fuchs CS, Mahmood U, Ogino S, Kulke MH. Association Between Somatostatin Receptor Expression and Clinical Outcomes in Neuroendocrine Tumors. <i>Pancreas</i> . 2016 Nov;45(10):1386-1393.
Rabei 2023	Rabei R, Fidelman N. Liver-Directed Therapy for Neuroendocrine Tumor Metastases in the Era of Peptide Receptor Radionuclide Therapy. <i>Curr Treat Options Oncol</i> . 2023 Dec;24(12):1994-2004.
Rindi 2022	Rindi G, Mete O, Uccella S, Basturk O, La Rosa S, Brosens LAA, Ezzat S, de Herder WW, Klimstra DS, Papotti M, Asa SL. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. <i>Endocr Pathol</i> . 2022 Mar;33(1):115-154.
Rozporządzenie MZ 2023	Rozporządzenie z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Rydzewska 2022	Rydzewska G, Strzelczyk J, Bednarczuk T, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, Ćwikła JB, Foltyn W, Gisterek I, Handkiewicz-Junak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Janas K, Jarząb M, Junik R, Kajdaniuk D, Kamiński G, Kolasińska-Ćwikła A, Kołos M, Kowalska A, Królicki L, Kunikowska J, Kuśnierz K, Lewiński A, Liszka Ł, Londzin-Olesik M, Marek B, Malczewska A, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duła E, Pavel ME, Pilch-Kowalczyk J, Reguła J, Rosiek V, Ruchała M, Siemińska L, Sowa-Staszczak A, Starzyńska T, Stojčev Z, Studniarek M, Syrenicz A, Szczepkowski M, Wachuła E, Zajęcki W, Zemczak A, Zgliczyński W, Zieniewicz K, Kos-Kudła B. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma - update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours) [Nowotwory neuroendokrynne żołądka i dwunastnicy z uwzględnieniem gastrinoma - uaktualnione zasady postępowania (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych)]. <i>Endokrynol Pol</i> . 2022;73(3):455-490.
Sackstein 2018	Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, Chabot J, Fojo T. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. <i>Semin Oncol</i> . 2018 Aug;45(4):249-258.
Sanli 2018	Sanli Y, Garg I, Kandathil A, Kendi T, Zanetti MJB, Kuyumcu S, Subramaniam RM. Neuroendocrine Tumor Diagnosis and Management: 68Ga-DOTATATE PET/CT. <i>AJR Am J Roentgenol</i> . 2018 Aug;211(2):267-277.
Sennino 2013	Sennino B, Ishiguro-Oonuma T, Schriver BJ, Christensen JG, McDonald DM. Inhibition of c-Met reduces lymphatic metastasis in RIP-Tag2 transgenic mice. <i>Cancer Res</i> . 2013 Jun 15;73(12):3692-703.
Silva 2011	Silva SR, Bowen KA, Rychahou PG, Jackson LN, Weiss HL, Lee EY, Townsend CM Jr, Evers BM. VEGFR-2 expression in carcinoid cancer cells and its role in tumor growth and metastasis. <i>Int J Cancer</i> . 2011 Mar 1;128(5):1045-56.
Singh 2016	Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, Goldstein G, Pavel M, Öberg K, Leyden J. Patient-Reported Burden of a Neuroendocrine

	Tumor (NET) Diagnosis: Results From the First Global Survey of Patients With NETs. <i>J Glob Oncol.</i> 2016 Jun 8;3(1):43-53.
Song 2025	Song YJ, Lim JK, Choi JH. Role of endoscopic ultrasound in the diagnosis and local ablative therapy of pancreatic neuroendocrine tumors. <i>Korean J Intern Med.</i> 2025 Mar;40(2)
Szczeklik 2025	Interna Szczeklika, Nowotwory neuroendokrynne rozwijające się w przewodzie pokarmowym, Online: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.12.1.1.3 .
Telega 2012	Telega A, Kos-Kudła B, Foltyn W, Blicharz-Dorniak J, Rosiek V. Selected neuroendocrine tumour markers, growth factors and their receptors in typical and atypical bronchopulmonary carcinoids. <i>Endokrynol Pol.</i> 2012;63(6):477-82.
Terris 1998	Terris B, Scoazec JY, Rubbia L, Bregeaud L, Pepper MS, Ruszniewski P, Belghiti J, Fléjou J, Degott C. Expression of vascular endothelial growth factor in digestive neuroendocrine tumours. <i>Histopathology.</i> 1998 Feb;32(2):133-8.
Trucco 2024	Vocino Trucco G, Righi L, Volante M, Papotti M. Updates on lung neuroendocrine neoplasm classification. <i>Histopathology.</i> 2024 Jan;84(1):67-85.
Ustawa refundacyjna 2011	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 Nr 122 poz. 696) po uwzględnieniu nowelizacji z dnia 17.08.2023.
White 2022	White BE, Rous B, Chandrakumaran K, Wong K, Bouvier C, Van Hemelrijck M, George G, Russell B, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Incidence and survival of neuroendocrine neoplasia in England 1995-2018: A retrospective, population-based study. <i>Lancet Reg Health Eur.</i> 2022 Sep 23;23:100510.
Ye 2025	Ye S, Li J, Xu J. Treatment strategies for advanced neuroendocrine neoplasms: current status and future prospects. <i>Cancer Biol Med.</i> 2025 Jan 3;22(1):14-20
Zhang 2007	Zhang J, Jia Z, Li Q, Wang L, Rashid A, Zhu Z, Evans DB, Vauthey JN, Xie K, Yao JC. Elevated expression of vascular endothelial growth factor correlates with increased angiogenesis and decreased progression-free survival among patients with low-grade neuroendocrine tumors. <i>Cancer.</i> 2007 Apr 15;109(8):1478-86.
Zlecenie AOTMiT 037/2016	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4416-037-2016-zlc?highlight=WylwMzciLDEwMzcsMjAzNyw1OTAYnZy4MDAxMDM3LDMwMzcsNTkwOTk5MTAzNzAzMSw0MDM3LdCJnaWQtdGExMDAzNyIsNTA2MDM3NDg2MDAxOCw1MDM3XQ== , dostęp: 20.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 055/2016	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4453-055-2016-zlc?highlight=WyJuZXVy2VuZG9rcnlubnljaCJd , dostęp: 15.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 059/2013	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-059-2013/059-2013-zlc?highlight=WylwNTkiLDEwNTksMjA1OSwzMDU5LDQwNTksNTkwOTk5MTIwNTk2Ni1MDU5LDEwNTkxMjIsNTkwOTk5MTIwNTk0Mi1MDYwMDE0MDU5ODQwXQ== , dostęp: 15.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 111/2018	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2018/883-materialy-2018/5577-111-2018-zlc?highlight=WzExMSw1OTA5OTkxMTE2MzE2LdCJtei1wLXRzei00NDQtMTEwMjM1NDQjLDEwMTAsMTEwMzcxMTEyLDEwMTMsMTEwNCwxMTE1LDEwMTZd , dostęp: 20.10.2025.

Zlecenie AOTMiT 149/2013	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-2013/zlc-149-2013/149-2013-zlc?highlight=WyJuZXVyb2VuZG9rcnlubnljaCJd , dostęp: 15.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 252/2019	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6385-252-2019-zlc?highlight=WyJuZXVyb2VuZG9rcnlubmUiLCJuZXVyb2VuZG9rcnlubmVnbyJd , dostęp: 15.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 253/2019	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6387-253-2019-zlc?highlight=WyJuZXVyb2VuZG9rcnlubmUiLCJuZXVyb2VuZG9rcnlubmVnbyJd , dostęp: 15.10.2025.
Zlecenie AOTMiT 321/2020	Dostęp online: https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/7188-321-2020-zlc?highlight=WzMyMSwibXotenAtei0wNzgtMjMyMTctMSIsIm16LXBsci00NjAtMTYzMjEtMjYiLCJteiwibHltNDYwLTE2MzlxLTl3liwibXotenAtei0wNzgtMjMyMTctNCIsIm16LXBsci00NjAtMTYzMjEtNDMiLCJteiwibHltNDYwLTE2MzlxLTQ0liwibXotcGxyLTQ2MC0xNjMyMS00NSIsIm16LXBsci00NjAtMTYzMjEtMTk2liwxMzlxXQ= , dostęp: 20.10.2025.