



Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków
tel./fax. +48 12 263 60



Instytut
Arcana



**Analiza problemu decyzyjnego sunitynibu
(Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko
zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych
trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym
lub z przerzutami) u dorosłych,
u których doszło do progresji choroby**





© Copyright by Instytut Arcana Sp. z o.o.

Instytut Arcana Sp. z o.o.
30-732 Kraków, ul. Płk S. Dąbka 8
<http://www.inar.pl/>

Raport wykonano na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

SPIS TREŚCI

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO	6
2. INDEKS SKRÓTÓW	7
3. PROBLEM DECYZYJNY	11
3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego	11
3.1.1. Populacja	11
3.1.1.1. Problem zdrowotny	12
3.1.1.2. Istniejąca praktyka	26
3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego	35
3.1.2. Interwencja oceniana [1]	41
3.1.2.1. Wskazania do stosowania	41
3.1.2.2. Dawkowanie	42
3.1.2.3. Przeciwwskazania	43
3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Sutent®	43
3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji	44
3.1.2.6. Decyzje refundacyjne	47
3.1.3. Interwencja alternatywna	48
3.1.3.1. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)	52
3.1.3.2. Ewerolimus	54
3.1.3.3. Analogi somatostatyny	56
3.1.3.4. Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177	57
3.1.3.5. Interferon alfa	58
3.1.3.6. Chemioterapia (streptozotocyna, doksorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd)	59
3.1.4. Efekty zdrowotne	63
3.1.5. Typ badania	64
4. ZAŁĄCZNIKI	65
4.1. Podsumowanie	65
4.2. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów zgodnie z <i>The National Comprehensive Cancer Network 2010 (NCCN)</i>	66
4.3. Skala oceny rekomendacji zgodnie z <i>Oxford Centre for Evidence-based Medicine's Levels of Evidence (May 2001)</i>	66
4.4. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) [79]	67
4.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (ewerolimus) [79, 43]	90
4.6. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (analogi somatostatyny) [79, 43]	94

4.7. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (interferon alfa) [79, 43]	102
4.8. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (chemioterapia) [79, 43]	104
5. SPIS TABEL	117
6. SPIS ILUSTRACJI	118
7. PIŚMIENNICTWO	119

1. LISTA OSÓB ZAANGAŻOWANYCH W TWORZENIE ANALIZY PROBLEMU DECYZYJNEGO

Lista osób zaangażowanych w tworzenie analizy problemu decyzyjnego w 2011 roku

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego

Lista osób zaangażowanych w przeprowadzenie I aktualizacji problemu decyzyjnego w 2012 roku (data zakończenia analizy marzec 2012 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego

Lista osób zaangażowanych w przeprowadzenie II aktualizacji problemu decyzyjnego w 2012 roku (data zakończenia analizy grudzień 2012 r.)

Imię i nazwisko	Funkcja	Zadania
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	<ul style="list-style-type: none">✓ Współtworzenie koncepcji merytorycznej✓ Analiza problemu decyzyjnego

Dane kontaktowe:
Instytut Arcana
ul. Płk S. Dąbka 8
30-732 Kraków

2. INDEKS SKRÓTÓW

ACTH	hormon adrenokortykotropowy
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APUD	system rozsianych komórek endokrynych (ang. <i>amine precursore uptake and decarboxylation</i>)
ASVS	<i>Arterial Stimulation Venous Sampling</i>
BAC	biopsja aspiracyjna cienkoigłowa
BAO	podstawowe wydzielanie kwasu solnego (ang. <i>basal acid output</i>)
BSC	najlepsze leczenie wspomagające (ang. <i>best supportive care</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CgA	chromogranina A
CgB	chromogranina B
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CT	tomografia komputerowa (ang. <i>computer tomography</i>)
DOTA	związek chylatowy
ECPW	endoskopowa cholangiopankreatografia wsteczna
EMA	Europejska Agencja Medyczna (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
ENETS	Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych (ang. <i>The European Neuroendocrine Tumor Society</i>)
ESMO	Europejskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>)
ESRD	schyłkowa niewydolność nerek (ang. <i>End-Stage Renal Disease</i>)
EUS	ultrasonografia endoskopowa
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FDG	Fluorodeoksyglukoza
FU	Fluorouracyl

GEP-NET	nowotwory neuroendokrynnego układu pokarmowego (ang. <i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i>)
GIST	nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
hCG	gonadotropina kosmówkowa (ang. <i>human chorionic gonadotropin</i>)
5-HIAA	kwasy 5-hydroksyindolooctowe (ang. <i>5-hydroxyindolacetic acid</i>)
HPF	pole widzenia pod dużym powiększeniem (ang. <i>High Power Field</i>)
IDUS	wewnątrzprzewodowa ultrasonografia endoskopowa (ang. <i>IntraDuctal UltraSound</i>)
IFN	Interferon
IOUS	ultrasonografia śródoperacyjna (ang. <i>IntraOperative UltraSonography</i>)
IPP	inhibitory pompy protonowej
Ki-67	indeks proliferacyjny znaczący przeciwciałami (MIB1) przeciwko białku Ki-67
MDCT	spiralna wielorzędowa tomografia komputerowa
MEN-1	zespół mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (ang. <i>multiple endocrine neoplasia</i>), zespół Wermera
mIBG	Metajodobenzylguanidyna
mTOR	cel rapamycyny u ssaków (ang. <i>Mammalian Target of Rapamycin Kinase</i>)
MRCC	rak nerki z przerzutami (ang. <i>Metastatic Renal Cell Carcinoma</i>)
MRI	obrazowanie magnetycznym rezonansem (ang. <i>Magnetic resonance imaging</i>)
NANETS	Północnoamerykańskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych (ang. <i>the North American Neuroendocrine Tumour Society</i>)
NCCN	<i>National Comprehensive Cancer Network</i>
NEC	rak neuroendokrynnny (ang. <i>Neuroendocrine Carcinoma</i>)
NET	guzy neuroendokrynnne (ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i>)
NG	<i>Nordic Guidelines</i>
NHS	<i>National Health Service</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>

NIPH	hipoglikemia pochodzenia trzustkowego, nie związana z występowaniem <i>insulinomy</i> (ang. <i>Noninsulinoma Pancreatogenous Hypoglycemia</i>)
NLPZ	niesteroidowe leki przeciwzapalne (ang. <i>Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs</i>)
NSE	neuronospecyficzna enolaza
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PBS	<i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>
PET	pozytonowa tomografia emisyjna (ang. <i>Positron emission tomography</i>)
PFS	przeżycie wolne od progresji (ang. <i>progression – free survival</i>)
PHARMAC	<i>Pharmaceutical Management Agency</i>
PICOS	populacja, interwencja, komparator, punkt końcowy, rodzaj badania
PL	placebo
pNET	nowotwory neuroendokryne trzustki (ang. <i>Pancreatic Neuroendocrine Tumors</i>)
PP	polipeptyd trzustkowy (ang. <i>Pancreatic Polypeptide</i>)
PRRT	peptydowa terapia radioizotopowa (ang. <i>peptide receptor radionuclide therapy</i>)
PTAC	<i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>
pts	pacjenci
RCT	badanie z randomizacją i grupą kontrolną (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RGS	śródoperacyjna sonda radioizotopowa (ang. <i>Radioguided Surgery</i>)
RT	rak trzustki
r.ż.	rok życia
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>
SRS	stomatostatynowa scyntygrafia receptorowa
SST	Somatostatyna
THPVS	przezwątrobowe cewnikowanie układu żyły wrotnej (ang. <i>Transhepatic Portal Venous Sampling</i>)
TTP	czas do progresji (ang. <i>time to progression</i>)

UKNET	<i>United Kingdom Neuroendocrine Tumors group</i>
USG	obrazowanie ultrasonograficzne
VEGF	czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)
VHL	choroba von Hippel-Lindau
VIP	wazoaktywny peptyd jelitowy (ang. <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i>)
vs	<i>versus</i>
WDHA	guz wydzielający VIP, zespół Verner-Morrisona lub zespół WDHA (ang. <i>watery diarrhoea, hypokaliemia, achlorhydria</i>)
wg	według
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organisation</i>)
ww.	wyżej wymienione
ZES	zespół Zollingera-Ellisona

3. PROBLEM DECYZYJNY

3.1. Definiowanie problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego (APD) dla sunitynibu (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby jest wskazanie kierunku i zakresu analizy efektywności klinicznej, odpowiadającej na problemy decyzyjne płatnika przez sprecyzowanie pytania badawczego, wybór komparatorów oraz analizę aktualnego stanu finansowania.

Dodatkowo, przedmiotem niniejszego opracowania jest analiza wytycznych postępowania klinicznego wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, a także przegląd krajowych i zagranicznych decyzji oraz rekomendacji refundacyjnych dotyczących ocenianej technologii (preparat Sutent®). Analiza problemu decyzyjnego oparta została o schemat PICOS.

Ekspertyza została przeprowadzona na zlecenie firmy *Pfizer Polska Sp. z o.o.*

3.1.1. Populacja

Populacja docelowa

Badaną populację stanowią dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.

Docelowa populacja pacjentów jest zgodna z populacją określoną w projekcie programu lekowego dla sunitynibu: „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki sunitynibem” [90] oraz populacją, której dotyczy wniosek refundacyjny. Kryteria kwalifikacji pacjentów do ww. programu lekowego obejmują m.in.:

- wiek większy lub równy 18 lat;
- potwierdzone cytologicznie lub histologicznie rozpoznanie nieoperacyjnego, wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki (według klasyfikacji WHO z 2010 r.) w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami;
- udokumentowana progresja choroby w czasie 12 miesięcy przed włączeniem do programu, określona według kryteriów RECIST (*the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*).

Natomiast zgodnie z ChPL [1] preparat Sutent® wskazany jest w leczeniu dorosłych pacjentów z wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki, nieoperacyjnym lub z przerzutami, u których doszło do progresji choroby.

A zatem populacja wnioskowana (docelowa) i rejestracyjna różnią się w zastosowanych sformułowaniach. Należy jednak wyraźnie podkreślić, iż z klinicznego punktu widzenia ww.

populacje są ze sobą zbieżne. Wynika to z faktu, iż wszyscy pacjenci kwalifikujący się do leczenia sunitynibem należą do grupy pacjentów nieoperacyjnych. Niemożność przeprowadzenia operacji jest podyktowana dwoma czynnikami: zbyt dużymi rozmiarami guza lub obecnością przerzutów rozsianych w ciele pacjenta (opinia eksperta medycznego przeprowadzona na drodze konsultacji bezpośrednich).

Bazując na wytycznych AOTM [61], wybrana populacja docelowa jest zgodna z populacją określoną w oparciu o zarejestrowane wskazanie do stosowania leku oraz z populacją, której dotyczy wnioskowany program lekowy.

3.1.1.1. Problem zdrowotny

Definicja i epidemiologia

Nowotwory neuroendokrynnie (ang. *neuroendocrine tumors*, NET) są guzami wywodzącymi się z komórek rozproszonego układu endokrynnego, przy czym przedrostek „*neuro*” podkreśla ich cechy charakterystyczne, odróżniające je od innych guzów układu wewnętrzwydzielniczego [2]. Wspólną cechą nowotworów neuroendokrynnych jest to, że rozwijają się z komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego [2].

Wśród NET można wyróżnić guzy czynne oraz nieczynne hormonalnie, z czego obie formy mogą mieć charakter złośliwy lub niezłośliwy. Wśród złośliwych NET jedynie raki wysoko zróżnicowane posiadają zdolność wydzielniczą, w przeciwieństwie do nisko zróżnicowanych raków, które są nieczynnymi hormonalnie nowotworami. Spośród najczęściej występujących guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego około: 50% stanowią rakowiaki (w 90% złośliwe), 30% - guzy nieczynne hormonalnie (w 70% złośliwe) oraz 15% guzy insulinowe (w 10% złośliwe) [3]. Odsetek poszczególnych typów nowotworów neuroendokrynnych i ich lokalizacja różnią się bardzo wyraźnie w poszczególnych opracowaniach w związku z różnicami w przyjętych kryteriach klasyfikacji [2].

Nowotwory neuroendokrynnie trzustki (ang. *pancreatic neuroendocrine tumors*, pNET), dawniej zwane wyspiakami, są rzadkimi nowotworami rozwijającymi się z wysoko wyspecjalizowanych komórek rozproszonego układu wydzielania wewnętrznego (typu APUD) tworzących w trzustce wyspy Langerhansa. Stanowią one zaledwie 4% wszystkich NET, z czego ponad połowa to guzy nieczynne hormonalnie [2]. pNET należą do grupy guzów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (ang. *gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors*, GEP-NET). GEP-NET stanowią 0,5% wszystkich nowotworów występujących u człowieka i 2% wszystkich guzów przewodu pokarmowego [4]. Najnowsze dane pochodzące z 2011 roku szacują zapadalność GEP-NET na poziomie 2,5-5,0/100 000 osób na rok, a chorobowość na poziomie 35 na 100 000 [5]. A zatem, to w układzie pokarmowym lokalizuje się aż 70% wszystkich NET [2]. Częstość ich występowania (podobnie jak w danych powyżej) szacowana jest również na poziomie 2,5/100 000 osób, z czego 10% stanowią guzy trzustki, a 1/3 to nowotwory klinicznie oceniane jako złośliwe [2].

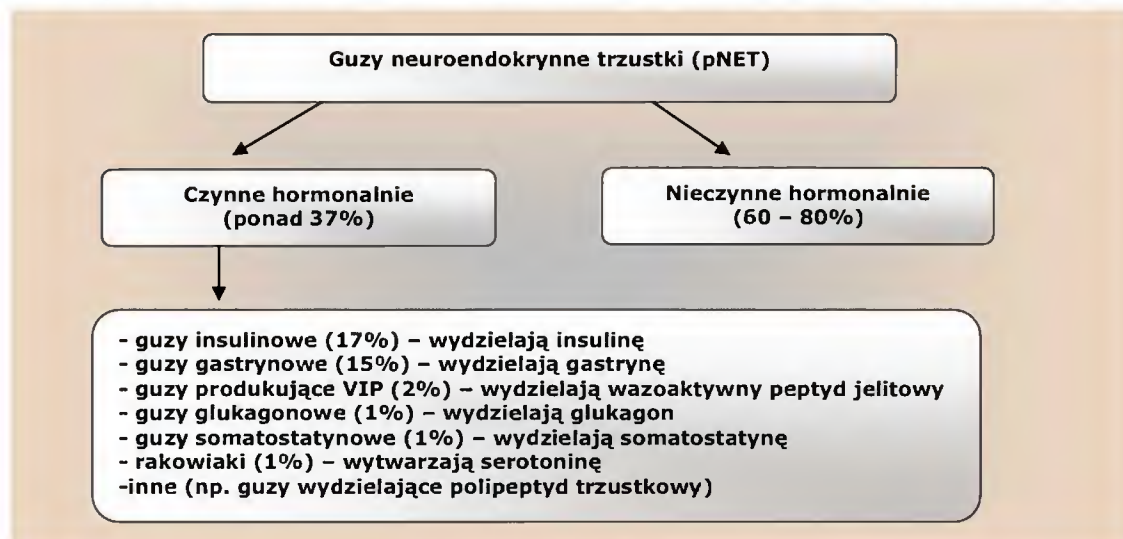
W danych opublikowanych w latach 2008-2010 stwierdza się, iż guzy neuroendokrynnie trzustki (ang. *neuroendocrine pancreatic tumors*, pNET) są rzadko występującymi nowotworami tego narządu i stanowią około 2% - 10%. Zapadalność na pNET w powyższych opracowaniach szacuje

się na poziomie 4 - 12/1 mln populacji/rok [6, 7, 8, 12]. Szczyt zapadalności na pNET przypada na piątą dekadę życia, z niewielką przewagą u kobiet [7, 8]. Warto zauważyć, iż większość zdiagnozowanych chorych z pNET (ok. 65%) to pacjenci z nieoperacyjną lub przerzutową chorobą [10, 11].

Należy podkreślić, iż choroby rzadkie, do których niewątpliwie należy omawiana jednostka chorobowa, jako poważny problem zdrowotny dla społeczeństwa, uznane zostały za priorytetowy obszar działań w zakresie zdrowia publicznego Unii Europejskiej i uzyskały podstawowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych. Dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków sierocych jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach.

Podział oraz przybliżony udział procentowy poszczególnych typów nowotworów neuroendokrynnych trzustki został przedstawiony na poniższym diagramie [6].

Rysunek 1.
Podział guzów neuroendokrynnych trzustki wraz z ich przybliżoną częstością występowania [6]



Do najczęściej występujących guzów hormonalnie czynnych trzustki zaliczany jest: guz insulinowy (*insulinoma*) (17%) wywodzący się z komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę oraz guz gastrynowy (*gastrinoma*) (15%), który wywodzi się z komórek δ wydzielających gastrynę. Pierwszy z nich lokalizuje się zarówno w głowie, trzonie jak i ogonie trzustki z podobną częstością, natomiast guz gastrynowy umiejscawia się zwykle w głowie trzustki. Pozostałe, rzadko występujące (< 10%), hormonalnie czynne pNET to: guzy produkujące VIP (*VIP-oma*) (2%), rakowiaki (*carcinoid*) (1%), guzy glukagonowe (*glucagonoma*) (1%), guzy somatostatynowe (*somatostatinoma*) (1%) oraz guzy trzustki wytwarzające inne substancje (hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne) [6, 7, 9].

Okolo 60% - 80% wszystkich nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest klinicznie nieczynnych (nie produkują wystarczającej ilości hormonów i/lub amin biogennych), z których

większość to wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynnne. Najczęstszą lokalizacją tych nowotworów jest głowa trzustki, a rzadziej jej trzon i ogon [6, 7].

Nowotwory neuroendokrynnne trzustki są zwykle sporadycznymi nowotworami, lecz mogą także występować wśród takich objawów zespołów genetycznych jak: zespół mnogiej gruczolakowatości typu I (MEN-1) lub choroba von Hippa-Lindaua, których objawy są wywołane zwykle przez hipersekrecję hormonów (czynne hormonalnie) lub są efektem masy guza (nieczynne hormonalnie) [6].

Klasyfikacja GEP-NET

Poniżej przedstawiono najbardziej aktualną opublikowaną przez WHO w 2010 roku klasyfikację nowotworów neuroendokrynnnych [13, 14].

Tabela 1.
Klasyfikacja WHO z 2010 r. dotycząca nowotworów neuroendokrynnnych przewodu pokarmowego [13, 14]

Kryteria oceny	Grupy wg klasyfikacji WHO 2010:		
	NET G1 niski stopień dojrzałości	NET G2* średni stopień dojrzałości	NEC# G3 wysoki stopień dojrzałości (typ wielko- lub drobno- komórkowy)
Przerzuty i naciekanie	Nieobecne	Obecne	Obecne
Stopień dojrzałości histologicznej	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Nisko zróżnicowany
Wielkość guza (cm)	od ≤ 2 do > 2	Każda	Każda
Angioinwazyjność	+/-	+	+
Ki-67 (%)	<2	3-19	>20

* NET mogą być oznaczone, jako G3, gdy indeks Ki-67 > 20%;

#NEC – rak neuroendokrynnny; Ki-67 – indeks proliferacyjny znaczący przeciwciałami (MIB1) przeciwko białku Ki-67; HPF – pole widzenia pod dużym powiększeniem lub 2 mm²

Z uwagi na względnie krótki okres od wprowadzenia zaktualizowanej klasyfikacji (WHO 2010), zamieszczone w przeglądzie systematycznym publikacje oraz przedstawiona analiza efektywności klinicznej odnosi się do klasyfikacji nowotworów neuroendokrynnnych trzustki WHO z 2000 roku, która cztery lata później została zmodyfikowana przez Europejskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnnych (ang. *The European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS*) [6, 7, 9, 15].

Guzy neuroendokrynnne trzustki, nieczynne i czynne hormonalnie, podzielono na 4 grupy według wspólnej dla GEP NET klasyfikacji WHO z 2000 roku oraz ustaleń ENETS z 2004 roku [6, 7, 9, 15].

Wyróżnia ona następujące typy pNET:

- Grupa 1: wysoko zróżnicowane guzy neuroendokrynnne stanowią w większości dwie grupy nowotworów – *insulinoma* (ok. 40% przypadków) i guzy hormonalnie nieczynne (30–35%). W zależności od rokowania dzielą się one na dwie podgrupy:
 - 1A – tworzą pNET o przebiegu łagodnym charakteryzujące się guzem ograniczonym do trzustki, średnicą poniżej 2 cm, mniej niż 2 figurami podziału w 10 dużych polach widzenia (ang. *high power field, HPF*), indeksem proliferacyjnym Ki-67 poniżej 2%;

- o 1B — stanowią guzy o niepewnym rokowaniu i małej złośliwości, które cechuje ograniczenie do trzustki, średnica powyżej 2 cm, angioinwazja i/lub naciekanie przestrzeni okołonaczyniowych lub wielkość powyżej 2 cm, powyżej 2 figur podziału na 20 HPF lub indeks proliferacyjny Ki-67 powyżej 2%. Grupę tą tworzą guzy hormonalnie nieczynne oraz czynne (łac. *gastrinoma*, *insulinoma*, *glucagonoma*, *somatostatinoma*) lub z zespołami klinicznymi wywołanymi ekotopowym wydzielaniem hormonów.
- Grupa 2: rak neuroendokrynnny wysoko zróżnicowany wykazujący cechy złośliwości, takie jak obecność przerzutów i naciekanie tkanek/narządów sąsiadujących.
- Grupa 3: rak neuroendokrynnny nisko zróżnicowany, który jest rozpoznawany w przypadkach odległych przerzutów, litych struktur i martwicy w badaniu mikroskopowym, wysokiego indeksu proliferacyjnego Ki-67 i mitotycznego oraz często występującej akumulacji białka TP53.

Kryteria oceny mikroskopowej powyższych typów pNET przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2
Kryteria oceny mikroskopowej guzów trzustki według klasyfikacji WHO i wytycznych ENETS
[6, 7, 9, 15]

Kryteria oceny	Klasyfikacja WHO:			
	Grupa 1A	Grupa 1B	Grupa 2	Grupa 3
Przebieg kliniczny	Łagodny	Łagodny lub o małej złośliwości	Mała złośliwość	Wysoka złośliwość
Przerzuty	Nieobecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Naciekanie	Nieobecne	Nieobecne	Obecne	Obecne
Stopień dojrzałości histologicznej	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Wysoko zróżnicowany	Nisko zróżnicowany
Wielkość guza (cm)	≤2	>2	Zwykle >3	Każda
Angioinwazyjność	Brak	+/-	+	+
Ki-67 (%)	<2	2	>2	>20

Zgodnie z klasyfikacją WHO 2000/ENETS do grupy wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki zalicza się: grupę 1A, grupę 1B oraz grupę 2 (według WHO 2010: pNET G1 i G2). Natomiast grupa 3 według WHO dotyczy nisko zróżnicowanych pNET.

Na podstawie powyższej tabeli oraz w opinii eksperta medycznego populację docelową obejmującą dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby określa grupa 2 według WHO 2000/ENETS.

Guz insulinowy w około 90% przypadków ma charakter niezłośliwy (grupa 1 według WHO 2000/ENETS) i stanowi mały (< 2 cm), dobrze unaczyniony i otorbiony guz pojedynczy. Natomiast ponad połowa guzów gastrynowych trzustki to wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynnne (grupa 2 wg WHO 2000/ENETS) o przeciętnej średnicy ok. 4 cm (tylko 5% guzów gastrynowych ma średnicę ≤ 1 cm). Guz glukagonowy w 80% przypadkach jest guzem złośliwym,

najczęściej pojedynczym i dużym (średnica nawet > 6 cm). Około 80% przypadków guza wydzielającego VIP ma charakter złośliwy, a około 50% daje przerzuty głównie do wątroby. Przeciętnie połowa guzów somatostatynowych ma charakter złośliwy i daje przerzuty. Wśród pNET trzustki nieczynnych hormonalnie większość to wysoko zróżnicowane raki neuroendokrynnie (grupa 2 wg WHO 2000/ENETS). Nisko zróżnicowane raki endokrynnie trzustki stanowią 1% złośliwych (grupa 3 wg WHO 2000/ENETS) i 2 – 3 % wszystkich guzów endokrynnych trzustki [2, 7, 3, 16].

Etiologia i patogeneza

Guzy neuroendokrynnie trzustki (pNET) wywodzą się z komórek neuroendokrynnych (typu APUD), które w trzustce tworzą wyspy Langerhansa. Komórki typu APUD (ang. *Amine Precursore Uptake and Decarboxylation*) wykazują zdolność do wytwarzania, magazynowania i wydzielania hormonów peptydowych oraz amin biogennych. Guz insulinowy rozwija się z komórek β wysp trzustkowych produkujących insulinę, której nadmiar prowadzi do hipoglikemii. Natomiast guz gastrynowy wywodzi się z komórek δ wydzielających gastrynę, przy czym guz ten zdolny jest również do wydzielania ACTH.

Rokowanie

Dzięki zastosowaniu nowoczesnych metod diagnostycznych w ostatnich latach obserwuje się tendencję wzrostową rozpoznawalności i przeżywalności chorych z pNET (wykrywalność zmian sięga 3,5 – 4/milion/rok) [3]. 5-letnie przeżycie występuje u 30% (nieczynne pNET z przerzutami odległymi) do 97% (łagodne przypadki *insulinoma*) chorych z średnią przeżywalności równą 72 miesiące od momentu zdiagnozowania nowotworu [6, 7]. 5-letnią przeżywalność u chorych z nieczynnymi pNET szacowano na 43% [17] lub 30-63% [78] (przy zastosowaniu agresywnego leczenia nawet 63% – 82%) z medianą przeżycia całkowitego wynoszącą 38 miesięcy. U pacjentów ze zlokalizowaną i regionalną chorobą, mediana całkowitego przeżycia wynosi odpowiednio, 124 i 70 miesięcy, przy czym w obecności przerzutów odległych skraca się ona do 23 miesięcy. Również stopień histologicznej dojrzałości nowotworu wpływa na przeżycie pacjentów (nowotwory G2 i G3 wykazują znacząco krótsze współczynniki 5- i 10-letnich przeżywalności z odpowiednio 2- i 10-krotnie wyższym ryzykiem zgonu. Bardzo niekorzystnym czynnikiem rokowniczym jest szybki wzrost zmian w wątrobie (> 25% objętości podczas 6 – 12 m-cy) i przerzuty do kości oraz wiek pacjenta > 40 lat [3, 17]. W przypadku RT 5-letnie przeżywalności szacuje się do 70% (I stopień zaawansowania), do 40% (II stopień), do 20% (III stopień) i 0% (IV stopień) [12].

Całkowita resekcja guza insulinowego powoduje wyleczenie większości pacjentów. U pacjentów ze złośliwymi guzami insulinowymi średnie przeżycie wynosi od 2,5 roku do 3 lat, przy czym pacjenci operowani średnio przeżywają 5 lat (60% chorych ma nawrót choroby do 3 lat). Choć leczenie chirurgiczne pacjentów z *gastrinoma* jest skuteczne w 45% – 65% przypadków, nawrót choroby po 5 latach występuje u 35% operowanych [3]. W przypadku guza gastrynowego 10-letnie przeżycia obserwuje się u 90% pacjentów z całkowitą resekcją guza (mniej prawdopodobne przy pierwotnie dużych zmianach). Wydłużone przeżycia są także notowane przy całkowitym wycięciu guza glukagonowego (nawet jeśli obecne przerzuty do wątroby). Całkowita

resekcja VIP-omy I guza somatostatynowego związane są z 5-letnimi przeżyciami u 95% pacjentów i u 60% pts z przerzutami. U co najmniej 50% pts z pNET nieczynnymi hormonalnie całkowita resekcja przyczynia się do 5-letnich przeżyć tych pacjentów [18].

Rak neuroendokryny trzustki rokuje źle, gdyż rozpoznawany jest najczęściej w III/IV stopniu zaawansowania nowotworu (T3-4, N1, M0, patrz dalej: *diagnostyka histopatologiczna*) [12].

Rozpoznanie

Rozpoznanie nowotworów neuroendokrynnych trzustki polega na stwierdzeniu charakterystycznych objawów w obrazie klinicznym, diagnostyce biochemicznej, lokalizacyjnej i histopatologicznej. Ponieważ dostępność do narządu jest ograniczona wczesna diagnostyka złośliwych nowotworów trzustki jest utrudniona, mało precyzyjna i w konsekwencji opóźniona.

Obraz kliniczny

Biorąc pod uwagę czynne guzy neuroendokryne trzustki, w obrazie klinicznym obserwuje się nadmiar wydzielanego hormonu.

Insulinoma w 90% jest małym (< 2 cm), pojedynczym guzem dobrze unaczynionym i otorbionym. Pozostałe 10% to wielogniskowe guzy, zwykle skojarzone z zespołem MEN-1 (zespół Wermera, mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza), a 8-10% ma złośliwy charakter (inwazja lokalna i przerzuty do węzłów chłonnych i wątroby) [2, 7, 4, 16]. Głównym objawem obecności guza insulinowego jest hipoglikemia. Pojawia się ona po wysiłku fizycznym, przedłużonym głodowaniu lub samoistnie. Chorzy z hipoglikemią zwykle są otyli z powodu częstego spożywania posiłków i ciągłego uczucia głodu. Objawy hipoglikemii zostały przedstawione w tabeli poniżej [7].

Tabela 3.
Objawy hipoglikemii [7]

Pochodzenie	Objawy hipoglikemii
Neuroglikopenia	Ból głowy, podwójne widzenie, mroczki przed oczami, zawroty głowy, zaburzenia zachowania, niepamięć wsteczna, rzadko śpiączka
Pobudzenie autonomicznego układu nerwowego	Wzmoczona potliwość, osłabienie, uczucie głodu, przyrost masy ciała, drżenie mięśniowe, nudności, uczucie gorąca, niepokój, kołatanie serca

Wyszczególnione objawy kliniczne zwane są triadą Whipple'a, gdyż:

- występują w stanie głodu;
- towarzyszy im spadek poziomu glukozy we krwi poniżej 45 mg/dl;
- ustępują po podaniu glukozy [2, 7, 4, 16].

Guzy gastrynowe często występują w postaci małych (< 1 cm), wielogniskowych guzków w ścianie dwunastnicy, które stanowią składową zespołu MEN-1. W trzustce *gastrinoma* są zwykle dużych rozmiarów (ok. 4 cm średnicy) i towarzyszą jej przerzuty w wątrobie (najistotniejszy czynnik prognostyczny) i węzłach chłonnych. U 47% chorych (zwykle w wieku 48 – 55 lat) guz gastrynowy powoduje wystąpienie zespołu Zollingera-Ellisona (ZES), któremu towarzyszy:

- wodnista/tłuszczowa biegunka (brak możliwości uaktywnienia enzymów trzustkowych w kwaśnym pH powstającym w dwunastnicy na skutek hiperchlorhydrii);
- liczne owrzodzenia o nietypowym umiejscowieniu (przełyk, jelito) prowadzące zwykle do krwawień, niedrożności i perforacji wrzodu;
- świeże owrzodzenia w zespole niu po resekcji [2, 4].

Glukagonoma umiejscowiona zwykle w ogonie trzustki jest litą (2 - 25 cm), pojedynczą zmianą z towarzyszącymi przerzutami w wątrobie i węzłach chłonnych. Objawia się:

- nieprawidłową tolerancją glukozy lub umiarkowaną cukrzycą;
- zmianami skórnymi (pełzający rumień nekrotyczny);
- bólami brzucha, nudnościami, wymiotami, biegunkami;
- szybką utratą masy ciała, anemią i nawrotami infekcji;
- zwiększoną częstością występowania zapalenia żył głębokich i zatorów tętnicy płucnej;
- drażliwością, upośledzeniem funkcji poznawczych, pamięci [4].

VIP-oma jest często złośliwym guzem > 3 cm (przerzuty do wątroby) i powoduje wystąpienie tzw. cholery trzustkowej (zespołu Wernera-Morrisona, *WDHA syndrome*). Przejawia się głównie obfitymi (5-20 L/d) wodnistymi biegunkami, nieustępującymi po głodzeniu i prowadzącymi do odwodnienia organizmu, hipochlorhydrii, hipokaliemii z zaburzeniami rytmu serca i astenią oraz zasadowicą. Rzadziej obserwuje się hiperkalcemię, upośledzoną tolerancję glukozy i łagodną cukrzycę, rumień wywołany działaniem VIP na naczynia krwionośne [2, 7, 4].

Na skutek *somatostatynomy* (zwłaszcza złośliwej) obserwuje się dolegliwości bólowe jamy brzusznej, spadek masy ciała i niedokrwistość. 75% guzów somatostatynowych to pojedyncze (średnica nawet 5 cm) złośliwe zmiany w głowie trzustki, którym towarzyszą przerzuty w wątrobie. Hamujący wpływ somatostatyny na czynność zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczą przewodu pokarmowego (tzw. zespół hamowania) objawia się poprzez:

- tłuszczowe biegunki;
- powiększenie pęcherzyka żółciowego (często kamica);
- cukrzyca o łagodnym przebiegu [7, 4, 3].

Rozpoznanie guzów nieczynnych hormonalnie, które w 75% mają łagodny charakter następuje po osiągnięciu dużych rozmiarów (objawy uciskowe, procesy zaporowe w drogach żółciowych/dwunastnicy). Objawy wyspiaków nieczynnych hormonalnie zależą od wielkości guza i obecności przerzutów - zwykle to ból brzucha, wyczuwalny guz, ubytek masy ciała i żółtaczka mechaniczna [2, 7, 4, 3].

Ogólnie w przypadku guzów umiejscowionych w okolicy okołobrodawkowej dominującym objawem jest żółtaczka mechaniczna, natomiast przy nowotworach w obwodowej części trzustki dominują ubytek masy ciała oraz dolegliwości bólowe.

Diagnostyka histopatologiczna

Wszystkie wyspiaki trzustki wykazują wzajemne podobieństwo pod względem histologicznym oraz histologiczne podobieństwo do rakowiaków. Ocena histopatologiczna pNET powinna uwzględniać:

- morfologiczne kryteria narządowe;
- makroskopowy opis guza (typ, liczba, wielkość, wygląd);
- naciekanie tkanek otaczających, naczyń krwionośnych, naczyń limfatycznych i przestrzeni okołonerwowych;
- obecność wskaźników neuroendokrynnych (chromogranina);
- profil wydzielniczy guza (ekspresja insuliny, glukagonu, PP, somatostatyny, gastryny, VIP, ACTH i prolaktyny);
- stopień resekcyjności guza;
- stan węzłów chłonnych;
- obecność przerzutów odległych;
- indeks proliferacyjny Ki 67 (% komórek);
- aktywność mitotyczną [4].

Według wytycznych ENETS dotyczącej diagnostyki histopatologicznej pNET określa się więc następujące parametry:

- grupa histologiczna wg WHO;
- specyfikacja narządowa, stopień zróżnicowania;
- stopień dojrzałości histologicznej (*grading*);
- stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania nowotworu (TNM);
- stopień zaawansowania klinicznego (*staging*) [7, 3].

Powyższe parametry stanowią onkologicznie istotne czynniki prognostyczne i predykcyjne pNET, na gruncie, których podejmowane są decyzje terapeutyczne. Do oceny kliniczno-patologicznego stopnia zaawansowania pNET służy klasyfikacja TNM, która została przedstawiona w poniższej tabeli [19].

Tabela 4.
Klasyfikacja TNM [19]

Cecha	Charakterystyka
T	Guz pierwotny
TX	Guz pierwotny niemożliwy do oceny
T0	Brak obecności guza pierwotnego
Tis	Rak nienaciekający (<i>in situ</i>)*

Cecha	Charakterystyka
T1	Guz ograniczony do trzustki, o największym wymiarze ≤ 2 cm
T2	Guz ograniczony do trzustki, o największym wymiarze > 2 cm
T3	Guz wykraczający poza trzustkę, ale nienaciekający pnia trzewnego ani tętnicy kręzkowej górnej
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krękową górną (nieresekcyjny guz pierwotny)
N	Przerzuty do regionalnych** węzłów chłonnych
Nx	Przerzuty w węzłach chłonnych niemożliwe do oceny
N0	Brak obecności przerzutów w węzłach chłonnych
N1	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych
M	Przerzuty odległe
M0	Brak obecności przerzutów odległych
M1	Obecne przerzuty odległe

* Do tej kategorii zalicza się także zmiany o charakterze śród nabłonkowej neoplazji trzustkowej – PanIN III (*pancreatic intraepithelial neoplasia*);

** Węzły chłonne okołotrzustkowe (górne i dolne – odpowiednio powyżej i poniżej głowy i trzonu trzustki, przednie – trzustkowo-dwunastnicze przednie oraz odźwiernikowe (tylko dla guzów głowy trzustki) i kręzkowe bliższe, tylne – trzustkowo-dwunastnicze tylne oraz przewodu żółciowego wspólnego i kręzkowe bliższe, śledzionowe – węzły śledziony i ogona trzustki, pnia trzewnego (tylko dla guzów głowy trzustki) [12].

Uaktualniona klasyfikacja TNM obejmuje wszystkie typy histologiczne nowotworów złośliwych trzustki (zarówno raka gruczołowego, jak i NET). Definicja kategorii T, N, M i stopnie zaawansowania klinicznego (scharakteryzowane poniżej) nie uległy zmianie. W poniższej tabeli przedstawiono najbardziej aktualny sposób oceny stopnia klinicznego zaawansowania nowotworów neuroendokrynnych trzustki [19].

Tabela 5.
Ocena stopnia klinicznego zaawansowania pNET [19]

Stopień zaawansowania (<i>staging</i>)	Cecha T	Cecha N	Cecha M
Stopień 0	Tis	N0	M0
Stopień IA	T1	N0	M0
Stopień IB	T2	N0	M0
Stopień IIA	T3	N0	M0
Stopień IIB	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
	T3	N1	M0
Stopień III	T4	Dowolne N	M0
Stopień IV	Dowolne T	Dowolne N	M1

Przy rozpoznaniu pNET obowiązkowa jest ocena stopnia jego histologicznej dojrzałości (*grading*) dwoma metodami: pomiarem liczby figur podziału w 10 dużych polach widzenia (20 mm²) o największym nasileniu mitoz (figur podziału) przy powiększeniu 400 razy oraz immunohistochemicznej weryfikacji indeksu proliferacyjnego Ki-67 z przeciwciałem MIB1 liczonej przez procent komórek wykazujących dodatnią reakcję jądrową na 2000 komórek w polach o największej aktywności proliferacyjnej [7]. Poniżej w tabeli przedstawiono system klasyfikacji stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki [19].

Tabela 6.
System klasyfikacji stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki (cecha G) [19]

Stopień histologicznej dojrzałości (cecha G)	Zróżnicowanie histologiczne pNET
GX	Nie można ocenić stopnia zróżnicowania nowotworu
G1	Dobrze zróżnicowany nowotwór
G2	Nowotwór o pośrednim stopniu zróżnicowania
G3	Nisko zróżnicowany nowotwór
G4	Nowotwór niezróżnicowany

Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości pNET (cecha G) przedstawiono w poniższej tabeli [6, 7].

Tabela 7.
Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości pNET (*grading*, cecha G) [6, 7]

Stopień histologicznej dojrzałości (cecha G)	Aktywność mitotyczna	Aktywność proliferacyjna
G1	< 2	≤ 2
G2	2 - 20	3 - 20
G3	> 20	> 20

W diagnostyce materiał cytologiczny otrzymuje się przy użyciu biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej (BAC), natomiast materiał tkankowy - przy użyciu biopsji gruboigłowej z guza trzustki pod kontrolą EUS, biopsji gruboigłowej przerezu do wątroby pod kontrolą USG lub w czasie operacji. Laparoscopia diagnostyczna jest wykonywana w przypadku wątpliwej diagnozy guzów.

Osoby z predyspozycją do zespołu MEN-1 lub von Hippel-Lindau (VHL), mnogimi guzkami, obecnością ognisk nesidioblastozy lub mikrogruczolaków (średnicy < 0,5 cm) w trzustce poza guzem, są poddane testom DNA w celu wykrycia zespołów nowotworów uwarunkowanych dziedzicznie [7].

Diagnostyka biochemiczna

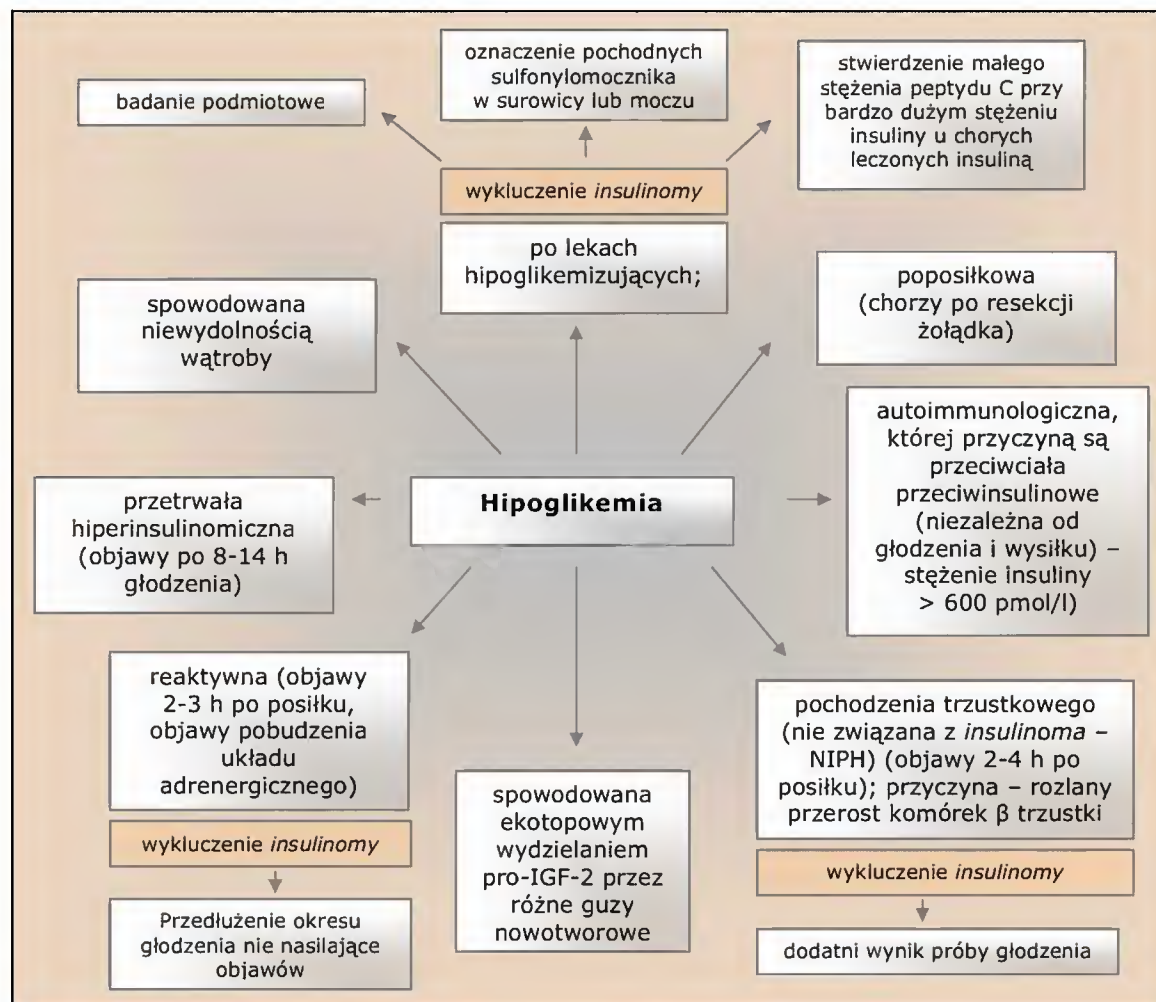
Podstawę diagnostyki biochemicznej stanowi ocena czynności hormonalnej guza. Do oceny wykorzystuje się markery specyficzne (insulina, gastryna, glukagon, VIP, somatostatyna) oraz niespecyficzne (chromogranina A - CgA, neuronospecyficzna enolaza - NSE, podjednostki α i β ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej - hCG) [9, 4, 3].

Guz insulinowy można podejrzewać u pacjentów z hipoglikemią. W celu jego rozpoznania wyniki 72-godzinnej próby głodowej powinny zawierać się w poniższych kryteriach:

- zmniejszenie stężenia glukozy w osoczu $\leq 2,2$ mmol/l (≤ 40 mg/dl) przy jednoczesnym dużym stężeniu insuliny ≥ 36 pmol/l (> 6 μ j.m./l);
- stężenie peptydu C ≥ 200 pmol/l;
- stężenie proinsuliny ≥ 5 pmol/l [7, 9, 3].

Poniżej na rysunku przedstawiono schematycznie rozpoznanie różnicowe hipoglikemii.

Rysunek 2.
Diagnostyka różnicowa hipoglikemii [2]

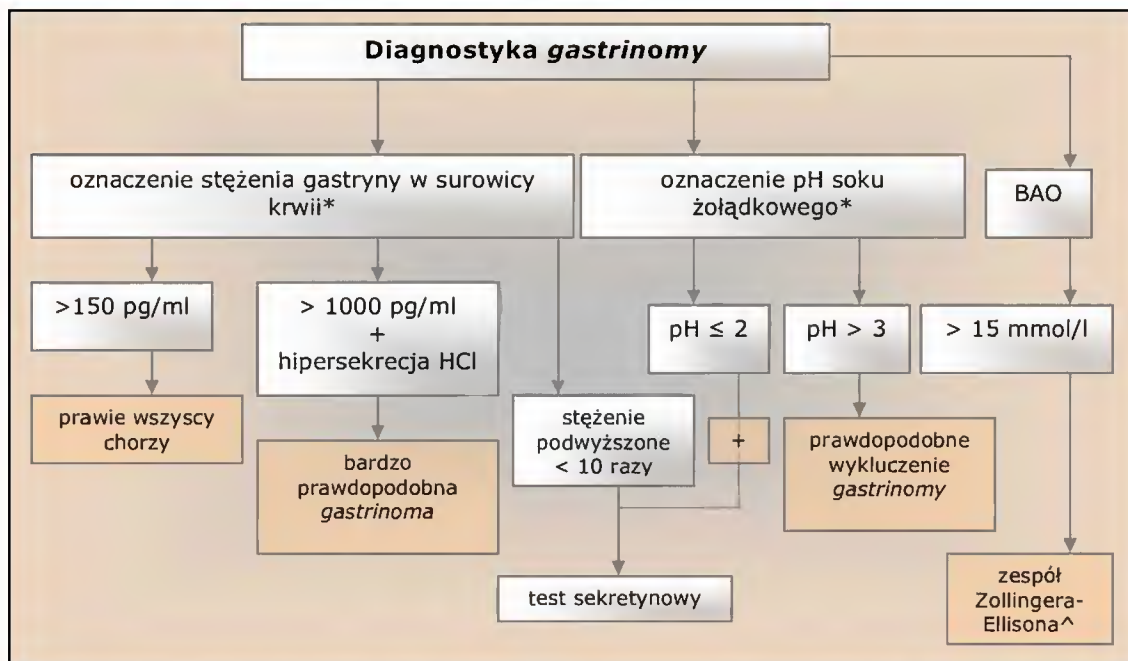


Markerem nieswoistym jest chromogranina B (CgB), a nie jak w innych nowotworach neuroendokrynnych trzustki – CgA [2, 4].

Pomocne w diagnozie *insulinomy* może być stwierdzenie braku zawartości sulfonilomocznika i jego metabolitów w surowicy i/lub w moczu [9].

Guz gastrynowy jest rozpoznawany w kolejnych etapach przedstawionych na rysunku poniżej.

Rysunek 3.
Etapy diagnostyki gastrinomy opracowane na podstawie [7, 2]



*Odstawienie inhibitorów pompy protonowej (IPP) na co najmniej tydzień przed badaniem lub ewentualne ich zastąpienie przez blokery receptora histaminowego H2 (odstawione na dzień przed badaniem);

^dodatkowo rozpoznanie na podstawie dodatniego wyniku testu sekretynowego;

BAO – określenie podstawowego wydzielania kwasu solnego w żołądku.

Testy dynamiczne (symulacyjne) tj. test sekretynowy w przypadku *gastrinoma* są pomocne, jeśli u chorych stwierdza się prawidłowe stężenia specyficznych markerów i istnieje duże podejrzenie występowania guza, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, lokalizacji guza, współwystępowania zespołu MEN-1, czy stężenia gastryny na czczo. Czułość testu wynosi 85 – 93% u pacjentów ze stężeniami gastryny na czczo poniżej 1000 pg/ml w zależności od wyjściowych i posymulacyjnych stężeń gastryny w surowicy [3]. Należy pamiętać, iż nadmierne stężenie gastryny nie stanowi kryterium ostatecznego rozpoznania guza, gdyż może ono być również spowodowane hipochlorhydrią/achlorhydrią (przewlekłe zanikowe zapalenie błony śluzowej żołądka) oraz schorzeniami z towarzyszącą hiperchlorhydrią (tj. infekcja *Helicobacter pylori*, niewydolność nerek, zespół krótkiego jelita) [7].

Diagnostyka guza glukagonowego jest oparta na wykazaniu znacznie zwiększonego stężenia glukagonu (> 1000 pg/ml) i obecności guza trzustki oraz możliwego zwiększonego stężenia polipeptydu trzustkowego (ang. *pancreatic polypeptide* PP), gastryny, VIP i insuliny w surowicy, a także zwiększonego wydalania 5-HIAA z moczem.

Rozpoznanie VIP-oma/somatostatynoma potwierdza zwiększone stężenie wazoaktywnego peptydu jelitowego (VIP) (> 170 pg/ml)/somatostatyny (≥ 50-krotne przekroczenie wartości referencyjnej) w osoczu i obecność guza trzustki. Ze względu na bezobjawowe okresy VIP-omy badanie należy powtórzyć w czasie biegunki.

Klinicznie nieczynne pNET często można wykazać tylko w badaniu immunohistochemicznym, ze względu na brak uwarunkowanych hormonalnie symptomów. Badania te wykazują obecność PP, insuliny, glukagonu lub somatostatyny [7, 4].

Podczas trzeciego spotkania ENETS (*Third Consensus Conference, 2007*) odnośnie procedur diagnostycznych ustalono obowiązkowe i warunkowe etapy opracowywania materiału biopsyjnego i operacyjnego guzów neuroendokrynnych. Podsumowując, do obowiązkowych procedur badania immunohistochemicznego z wycinku z wysoko lub nisko zróżnicowanego GEP NET należą: zbadanie ekspresji markerów neuroendokrynnych (synaptofizyna, CgA) oraz ocena aktywności proliferacyjnej (Ki-67/MIB1), natomiast do warunkowych procedur należy: zbadanie ekspresji hormonów (insulina, gastryna, serotonina itp.), ocena receptorów somatostatynowych (sstr2) oraz identyfikacja markerów naczyń (badanie angiowazyjności) [3].

Diagnostyka lokalizacyjna

Do metod wykorzystywanych w diagnostyce obrazowej pNET zalicza się:

- przezskórną ultrasonografię (USG) z modyfikacjami (obrazowanie przepływu naczyniowego, obrazy 3D);
- tomografię komputerową (CT);
- tomografię magnetycznego rezonansu (MRI);
- ultrasonografię endoskopową (EUS);
- endoskopową cholangiopankreatografię wsteczną (ECPW);
- somatostatynową scyntyografię receptorową (SSR);
- angiografię.

W celu detekcji zmian pierwotnych i oceny stopnia zaawansowania nowotworu zwykle, jako badanie pierwszego rzutu wykonywano USG, którego czułość w lokalizacji małych guzów (*insulinoma* i *gastrinoma*) jest niska (19% - 70%) i zależna od aparatury i doświadczenia ośrodka. Obecnie jednak, metoda ta bardziej wykorzystywana jest w ocenie przerzutów w wątrobie niż w lokalizacji ogniska pierwotnego [7, 9].

Wysoką czułość (do 94%) w obrazowaniu małych guzów (nawet do około 5 mm), ognisk w obrębie węzłów chłonnych oraz stosunków anatomicznych wykazuje ultrasonografia endoskopowa (EUS). Jest ona najdokładniejszą metodą przedoperacyjnej oceny miejscowego zaawansowania guza (cecha T i N) oraz umożliwia różnicowanie raka trzustki od guza neuroendokrynnego, jak i guzów czynnych od nieczynnych hormonalnie. Bardzo dobre wyniki daje CEUS (ultrasonografia z podaniem środka kontrastowego) – guz wykazuje szybko pojawiające się, intensywne wzmocnienie w fazie tętnicznej badania, natomiast kontrast szybko wypłukuje się z guza w fazie żylniej [3].

EUS wykorzystywana w biopsji cienkoigłowej przez ścianę żołądka umożliwia szybszą śródoperacyjną detekcję zmian (czułość > 97%), jeżeli podany zostanie barwnik (błękit metylowy), co skraca czas operacji. Technika ta posiada pewne ograniczenia:

- lokalizacja guza w ogonie trzustki;
- lokalizacja małych, hipoechogennych guzów głęboko w miększu trzustki;
- doświadczenie badacza;

- niemożność obrazowania wątroby [7, 4].

Wyższą skuteczność niż EUS w wykrywaniu pNET posiada wewnątrzprzewodowa endoskopowa ultrasonografia (IDUS), podczas której 2-milimetrową sondę wprowadza się do przewodu Wirsunga przez kanał duodenoskopu. Dodatkowo, śródoperacyjne badanie USG (IOUS), choć wykazuje podobną czułość detekcji do EUS pozwala obrazować guzy wielogniskowe i zmiany przerzutowe w obrębie wątroby [7, 4].

Podstawowymi badaniami w diagnostyce ogniska pierwotnego pNET, ocenie stopnia zaawansowania nowotworu i monitorowaniu odpowiedzi na terapię są: tomografia komputerowa (CT) i rezonans magnetyczny (MRI). Obie techniki są pomocne w ocenie precyzyjnej lokalizacji anatomicznej i operacyjności ogniska pierwotnego umożliwiając również wykonanie biopsji guza. Ich czułość jest zależna od umiejscowienia i typu nowotworu. W badaniu CT bez kontrastu czynne hormonalnie pNET są zwykle izodensyjne, rzadziej hipodensyjne w stosunku do mięszu trzustki, natomiast nieczynne hormonalnie zmiany wykazują słabsze wzmocnienia po podaniu środka cieniującego i są niejednorodne z obszarami martwicy. Obrazowanie zmian < 1 cm jest możliwe z zastosowaniem spiralnej wielorzędowej tomografii komputerowej (MDCT) z użyciem kontrastu. MDCT oprócz możliwości użycia środka cieniującego posiada szereg innych zalet takich, jak szybkie obrazowanie z redukcją artefaktów (ruchy oddechowe) i możliwość uzyskania 1-milimetrowych warstw z rekonstrukcją we wszystkich płaszczyznach. Jej czułość sięga 63%, a z użyciem kontrastu nawet 85% - 94% [7].

W badaniu MRI, którego czułość sięga 80% - 90%, w ocenie przesunięcia chemicznego wykorzystuje się fakt względnie zwiększonej zawartości lipidów w tkance nowotworowej trzustki. W obrazach T1-zależnych guzy wykazują sygnał hipointensywny, a w obrazach T2-zależnych - hiperintensywny (w przypadkach dużej zawartości tkanki włóknistej obraz może być hipointensywny), który może być wzmocniony po podaniu kontrastu. Alternatywną metodą dla inwazyjnego ECPW jest kombinacja magnetycznego rezonansu i cholangiopankreatografii rezonansu magnetycznego (MRCP) [7, 9].

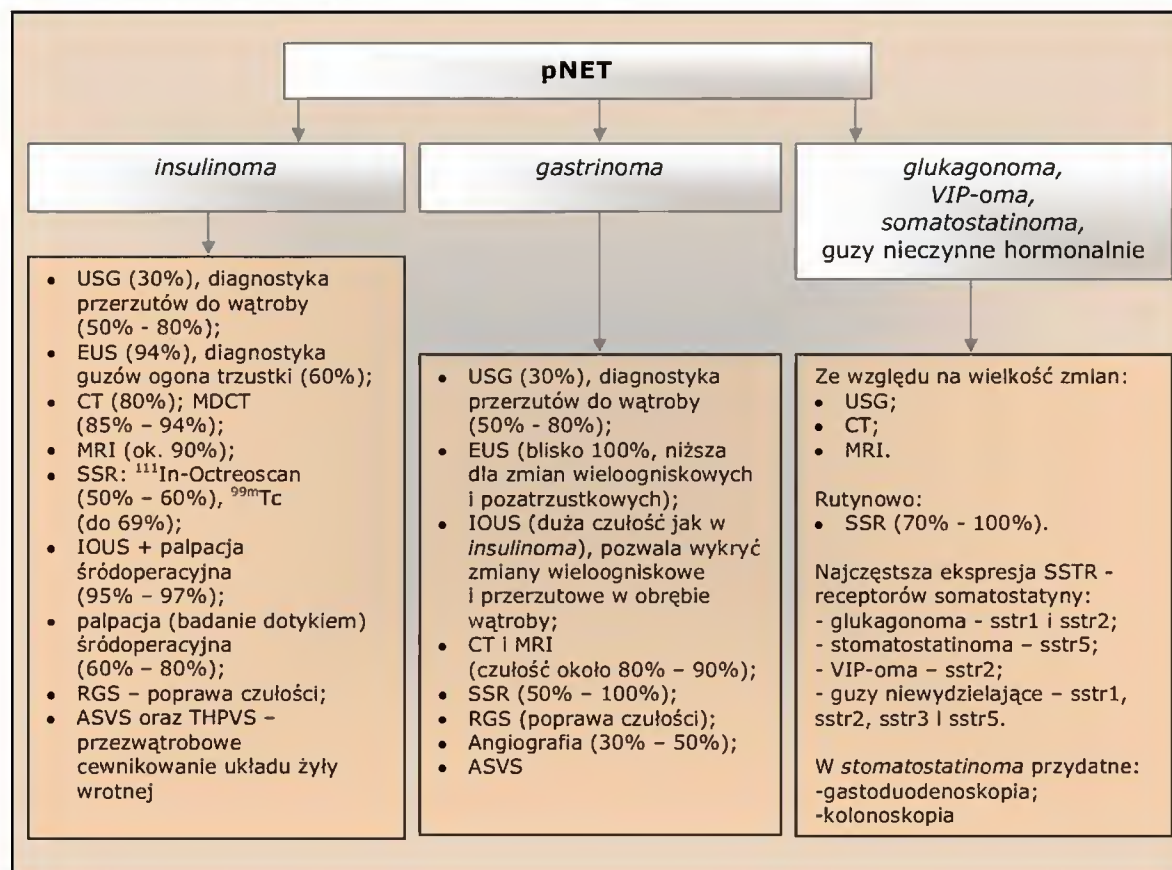
Rozwój takich technik, jak somatostatynowa scyntygrafia receptorowa (SSR) oraz pozytronowa tomografia emisyjna (PET) przyczynił się do jeszcze lepszej wykrywalności nowotworów wraz z ich przerzutami. SSR z zastosowaniem pentreotydu znakowanego indem 111 (¹¹¹In-pentetreotide) umożliwia: w pierwszym rzucie identyfikację zmiany nieobserwowalnej w obrazie anatomicznym i znalezienie ogniska pierwotnego, ocenę stopnia zaawansowania nowotworu, diagnostykę wznowy, monitorowanie pacjentów po radykalnym leczeniu chirurgicznym oraz po leczeniu farmakologicznym oraz kwalifikację chorych do leczenia „zimnymi” i znakowanymi radioizotopowo analogami SST z czułością 70% - 100% (*gastrinoma*, *VIP-oma*, *glukagonoma*), 50% - 60% (*insulinoma*) oraz 90% (guzy nieczynne hormonalnie). Około 90% przerzutów GEP-NET do wątroby jest wykrywalna dzięki tej metodzie. Ostatnio coraz częściej w SSR stosowane są analogi somatostatyny znakowane technetem 99m (^{99m}Tc-octreotide), ze względu na większą liczbę zliczeń i lepszą jakość scyntygrafii. Ze względu na brak możliwości precyzyjnego zlokalizowania zmiany nowotworowej wyniki uzyskane z SSR są poddane analizie po uwzględnieniu wyników innych badań obrazowych lub urządzeń hybrydowych (tomografia emisyjna pojedynczego fotonu sprzężona z CT (SPECT) i (PET-CT). W rozpoznaniu pNET szybko rosnących o przebiegu agresywnym (grupa

3 i 4 wg WHO) wykorzystuje się ^{18}F -fluorodeoksyglukozę (FDG). Obecnie już w Polsce stosuje się też analogi SST znakowane ^{68}Ga . Poprawa czułości lokalizacji małych zmian (*insulinoma* i *gastrinoma*) jest możliwa poprzez zastosowanie śródoperacyjnej sondy radioizotopowej (RGS) [7, 9, 4].

Inwazyjna angiografia (przy nieskutecznych innych metodach obrazowania) pozwala wykryć około 30% - 90% pNET, a jej połączenie z dotętniczą stymulacją jonami wapnia (ASVS) – nawet 80% - 100% guzów trzustki [7, 4]. Obecnie nie stosuje się jej ze względu na ryzyko powikłań i wysoki koszt badania [3].

Na poniższym rysunku przedstawiono zastosowanie różnych metod diagnostycznych wraz z ich czułością wykrywania poszczególnych typów pNET.

Rysunek 4.
Metody diagnostyki poszczególnych typów pNET [7, 4].



3.1.1.2. Istniejąca praktyka

W niniejszym rozdziale przedstawione zostały metody postępowania w leczeniu pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki (pNET) w oparciu o zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych [3, 6, 7, 86], z uwzględnieniem zaproponowanych przez ekspertów Europejskiego Towarzystwa Guzów Neuroendokrynnych (ENETS) form leczenia dla poszczególnych grup prognostycznych chorych z pNET [6, 19].

Wyniki badań obrazowych i stopień zaawansowania choroby kwalifikuje pacjentów z pNET do:

- leczenia radykalnego – w celu wyleczenia (stopień zaawansowania I - III):
 - usunięcie guza pierwotnego poprzedzone eksploracją jamy brzusznej, USG trzustki i wątroby; ewentualnie transiluminacją dwunastnicy (zespół Zollingera-Ellisona); obowiązuje okołoperacyjne podawanie krótko działających analogów SST (guzy hormonalnie czynne);
 - usunięcie przerzutów do wątroby (równoczesna enukleacja, resekcja segmentarna, hemihepatektomia lub hemihepatektomia rozszerzona) – tylko jeśli przerzuty są ograniczone do wątroby i możliwe w około 90% do usunięcia;
- leczenia paliatywnego – w celu poprawy jakości życia (IV stopień zaawansowania):
 - cytoredukcja przerzutów do wątroby (selektywna embolizacja, chemoembolizacja);
 - radioabłacja (przerzuty do wątroby);
 - terapia izotopowa (przerzuty do wątroby);
 - przeszczep wątroby (gdy: brak przerzutów poza-wątrobowych i/lub objawy hormonalne zagrażają życiu);
 - leczenie żółtaczk mechanicznej (zespolecie omijające, endoskopowe protezowanie);
 - leczenie przeciwbólowe (neuroлиза splotu trzewnego) [2, 7, 9, 4].

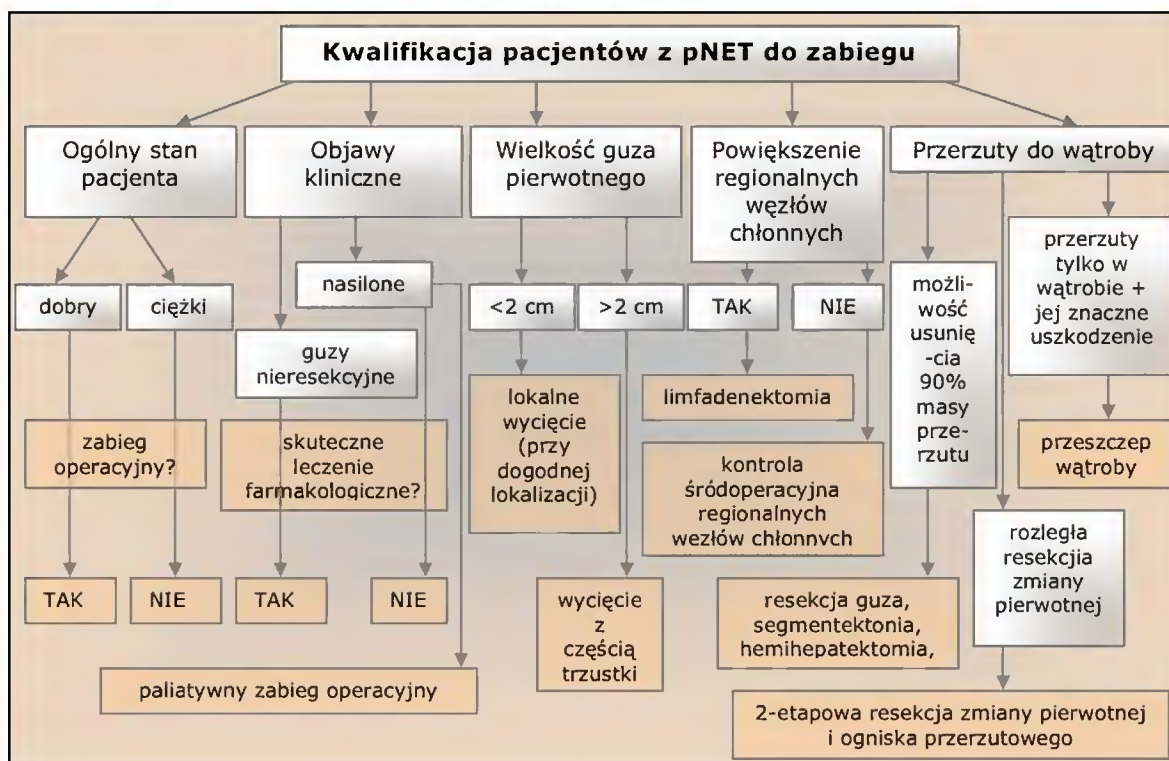
Leczenie chirurgiczne

Podstawową metodą postępowania w przypadku pierwotnych pNET jest leczenie chirurgiczne, którego rodzaj i zakres zależy od lokalizacji guza i jego stopnia zaawansowania klinicznego.

Postępowaniem z wyboru chorego względem miejscowego zaawansowania nowotworu jest radykalne usunięcie guza. W przypadku nowotworu złośliwego zaleca się usunięcie okolicznych węzłów chłonnych. W przypadku przewidzianej terapii cytoredukcyjnej z embolizacją tętnicy zaopatrującej guz wskazane jest wykonanie cholecystektomii, by nie dopuścić do zespołu poembolizacyjnego (martwica pęcherzyka żółciowego).

Poniższy schemat przedstawia postępowanie chirurgiczne w przypadku pNET.

Rysunek 5.
Zasady postępowania chirurgicznego w przypadku pNET [7]

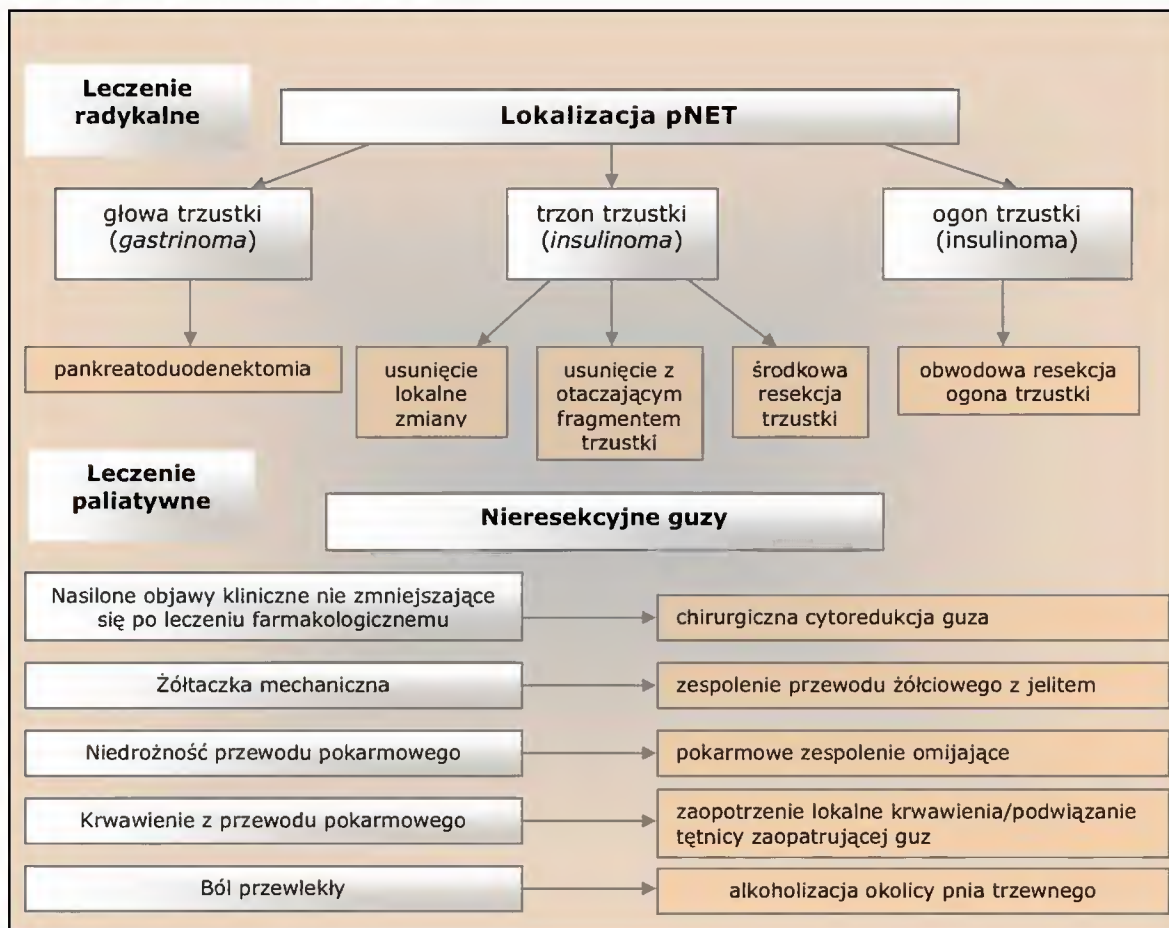


W przypadku *insulinoma* rzadko wymagana jest resekcja fragmentu trzustki (w 90% przypadków możliwa jest enukleacja guza, czyli częściowa resekcja przebiegająca z 85% – 95% skutecznością) [3].

W zależności od umiejscowienia zmiany nowotworowej (pNET) w obrębie trzustki stosuje się odpowiednie zabiegi chirurgiczne. Duże ryzyko powikłań (uszkodzenie/zamknięcie przewodu Wirsunga) występuje przy resekcji jedynie zmiany lub fragmentu trzustki w jej środkowym segmencie. Może dojść do ostrego pooperacyjnego zapalenia obwodowej części trzustki lub zewnętrznej przetoki trzustkowej. Natomiast usunięcie zbyt dużego fragmentu trzonu i ogona trzustki może doprowadzić do niewydolności funkcji endokrynej trzustki (wtedy możliwe wykonanie środkowej pankreatektomii z zespoleniem przekroju ogona trzustki z pętlą jelita cienkiego sposobem Roux-en-Y oraz zamknięciem „na głucho” przekroju trzonu trzustki [7].

Na poniższym diagramie zestawiono różne zabiegi chirurgiczne stosowane w zależności od lokalizacji nowotworu neuroendokrynnego trzustki [7].

Rysunek 6.
Lokalizacja pNET a radykalne leczenie [7]



Leczenie zachowawcze

Uzupełnieniem leczenia operacyjnego lub w sytuacjach guzów nieoperacyjnych stosuje się leczenie zachowawcze, na które składa się:

- farmakoterapia objawowa (diazoksyd – *insulinoma*, inhibitory pompy protonowej – *gastrinoma*);
- terapia celowana (bioterapia):
 - krótko działające analogi SST (przełomy hormonalne, osłonowo, w początkowym okresie leczenia);
 - długo działające analogi SST (leczenie objawowe, przyczynowe);
 - interferon alfa (na ogół z analogiem SST – leczenie objawowe i przyczynowe)
- chemioterapia;
- peptydowa terapia radioizotopowa [2, 7, 4].

Farmakoterapia guza insulinowego dotyczy jedynie chorych, którzy:

- nie zostali zakwalifikowani do leczenia operacyjnego;

- nie wyrazili zgody na leczenie chirurgiczne;
- wymagają przedoperacyjnej kontroli stężenia glukozy w surowicy krwi.

Diazoksyd, przyjmowany w dawkach 50 – 600 mg/d, jest najskuteczniejszym lekiem zapobiegającym hipoglikemii. Hamuje on wydzielanie insuliny oraz nasila glikogenolizę, jednak przy wysokich dawkach może wywołać obrzęki, uszkodzenie nerek, przyrost masy ciała i hirsutyzm. Jako leczenie towarzyszące często stosuje się hydrochlorotiazyd (25 mg/d) przeciwdziałający obrzękom i hiperkalemii, a nasilający działanie diazoksydu, a czasem przydatne są również blokery kanału wapniowego i glikokortykosteroidy [2, 7].

Inhibitory pompy protonowej (IPP) w leczeniu *gastrinoma* są stosowane w celu kontroli nadmiernego wydzielania kwasu żołądkowego wśród pacjentów tolerujących terapię lekami doustnymi (omeprazol – 2x dziennie w dawce 60-120 mg/d). Ze względu na niską skuteczność i większe dawki blokery receptora histaminowego H₂ nie są zalecane. Możliwe jest podawanie IPP dożylnie w ciężkich przypadkach. IPP są lekami pozwalającymi na kontrolę objawów guza gastrynowego u ponad 98% chorych. Stosowanie IPP zapobiega występowaniu działań niepożądanych takich, jak tachyfilaksja nawet przez > 15 lat [7].

Analogi somatostatyny (SST) można stosować w terapii guzów i raków wysoko zróżnicowanych trzustki, wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych [6]. Są one tzw. „złotym standardem” w leczeniu hormonalnie czynnych pNET, gdyż zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych, kontrolują objawy choroby oraz hamują progresję choroby. Ze względu na czas działania analogi SST dzielimy na krótko i długo działające. Analogi somatostatyny o krótkim czasie działania podaje się podskórnie w dawce 100 - 500 µg 2 - 4 razy dziennie w przełomach hormonalnych (osłonowo), a także w początkowym okresie leczenia (10 - 14 dni) długo działającymi analogami SST. Do analogów SST o długim czasie działania należą oktreotyd LAR o przedłużonym działaniu (domięśniowo 10 – 30 mg co 3 - 4 tygodnie) lub lanreotyd Autogel (głęboko podskórnie 60 - 120 mg co 4 - 6 tygodni). W leczeniu objawowym są one wskazane u osób, u których obserwuje się hamowanie czynności wydzielniczej (łagodzenie objawów nadmiaru hormonów u 40% – 80% pacjentów z guzami czynnymi). W leczeniu przyczynowym są one skuteczne u około 10% chorych poprzez bezpośrednie i pośrednie działanie antyproliferacyjne: hamowanie wydzielania czynników wzrostu, hamowanie angiogenezy oraz indukcję apoptozy. Na ogół analogi SST są dobrze tolerowane, choć mogą powodować upośledzenie tolerancji glukozy oraz kamicę pęcherzyka żółciowego. Przy leczeniu długodziałającymi analogami SST bierze się pod uwagę cholecystektomię. Początkowe działania niepożądane tj. dyskomfort w obrębie jamy brzusznej, wzdęcia i stolce tłuszczowe, przeważnie ustępują w ciągu kilku tygodni. Analogi SST stosuje się w *insulinoma* jeśli komórki guza wykazują ekspresję receptorów typu 2 (w innych przypadkach mogą nasilać hipoglikemię), a w *gastrinoma* – jeśli jest złośliwą formą nowotworu (w większości stabilizuje masę guza w zaawansowanych zmianach z przerzutami). W przypadku pNET nieczynnych hormonalnie częściowa lub całkowita remisja występuje u < 10% chorych, a stabilizacja choroby u 24% – 57% pacjentów po zastosowaniu terapii analogami SST [2, 7, 9, 4, 3].

Interferon alfa, jako lek drugiego rzutu może być stosowany w monoterapii lub terapii

skojarzonej z analogami SST zarówno w leczeniu objawowym (podskórnie 3 – 5 mln. j. 3 – 5 razy w tygodniu, złagodzenie objawów u 30% – 60% chorych), jak i w leczeniu przyczynowym (skuteczność ~10%) w takich samych wskazaniach, co opisana powyżej terapia analogami SST. Działanie interferonu alfa (złagodzenie objawów klinicznych) jest opóźnione względem analogów somatostatyny. Lek ten jest stosowany zwłaszcza w przypadkach nowotworów o wyższym stopniu dojrzałości (mniejszej złośliwości) blokuje cykl komórkowy w fazie G1/S i pobudza układ odpornościowy (wpływa na proliferację, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę) [2]. Odpowiedź kliniczną i biochemiczną obserwuje się u 50% pacjentów poddanych terapii (10% – 15% pts doświadcza wyraźnej redukcji guza). Mniejsze zastosowanie interferonu alfa w leczeniu nowotworów jest spowodowane występowaniem takich działań niepożądanych, jak: objawy grypopodobne, brak łaknienia, spadek masy ciała, zmęczenie, hepatotoksyczność, reakcje autoimmunologiczne, depresja, zaburzenia psychiczne, uszkodzenie szpiku (rzadko). Lepsze wyniki w złagodzeniu objawów pNET, odpowiedzi biochemicznej oraz inhibicji wzrostu guza i przedłużeniu czasu przeżycia w grupach chorych reagujących na leczenie może dać kombinacja terapii analogami SST oraz interferonem alfa. W Polsce interferon alfa jest stosowany bardzo rzadko [6, 7, 3].

Po terapii z użyciem analogów SST lub interferonu alfa u około 80% – 90% chorych z *VIP-oma* lub *glukagonoma* ustępują biegunki i zmiany skórne, u 60% – 80% - surowicze stężenie VIP i glukagonu ulega zmniejszeniu [7, 9, 4].

Chemioterapia posiada niewielką skuteczność w leczeniu pNET i stosuje się ją w przypadku wyczerpania innych możliwości leczenia i przy dużej progresji choroby nowotworowej (nieoperacyjne lub przerzutowe guzy trzustki i nisko zróżnicowane raki trzustki). Słaba reakcja guzów na chemioterapię wynika z ich biologicznego charakteru (niski indeks mitotyczny) oraz dużej ekspresji genu odporności wielolekowej (MDR-1) i genu antyapoptotycznego (Bcl-2). Stosowane kombinacje leków to:

- streptozocyna + 5-fluorouracyl (5-FU);
- streptozocyna + 5-FU/doksorubicyna (klasa 1 i 2 wg WHO);
- cisplatyna/paraplatyna + etopozyd (klasa 3 wg WHO – odsetek komórek z Ki-67 > 15-20) [7, 4, 3].

W leczeniu *insulinoma*, gdy nie ma możliwości przeprowadzenia zabiegu operacyjnego, redukcję masy guza czy terapię analogami SST stosuje się chemioterapię systemową z udziałem doksorubicyny i streptozocyny (regresja choroby do 60%, ustąpienie objawów hipoglikemii do 1,5 roku). W przypadku *gastrinoma* podobny rezultat daje chemioterapia systemowa z użyciem głównie streptozocyny z 5-FU lub doksorubicyną. Chorzy z rzadkimi, czynnymi hormonalnie pNET z obecnością odległych przerzutów są poddawani chemioterapii systemowej (35% przypadków odpowiada na leczenie). W przypadku guzów neuroendokrynych trzustki nieczynnych hormonalnie streptozocynę i fluorouracyl/doksorubicynę zaleca się w guzach z niskim indeksem proliferacyjnym (Ki-67 < 20%), a cisplatynę i etopozyd – w guzach szybko rosnących (stabilizacja choroby u 30% - 50% chorych). Istnieje również zastosowanie chemioterapeutyków do chemoembolizacji przerzutów do wątroby [7, 9, 4].

W peptydowej terapii radioizotopowej (PRRT) stosuje się znakowane izotopem promieniotwórczym analogi SST: ^{90}Y -DOTA-TOC, ^{177}Lu -DOTA-TATE i ^{131}I mIBG (rzadziej). Wskazaniem do radioterapii może być zróżnicowany rak neuroendokrynnny, niekwalifikujący się do leczenia operacyjnego lub niereagujący na inny rodzaj postępowania. Potwierdzona w badaniu scyntygraficznym silna ekspresja receptora somatostatyny jest podstawą kwalifikacji pacjenta do leczenia znakowanymi radioizotopowo analogami SST. Intensywne leczenie radioizotopowe mające na celu zmniejszenie masy guza jest skuteczne, jeśli znacznik gromadzi się intensywnie we wszystkich niewielkich ogniskach nowotworowych, a jego wychwyty jest jednorodny. Leczenie jest zwykle przeprowadzane w 4 – 5 cyklach z interwałem 6-12 tygodni. Maksymalne aktywności całkowite przy takim leczeniu ze znakowaniem itrem wynoszą 270 – 400 mCi, a lutetem - 800 mCi. Względny przeciwwskazaniem do zastosowania tej terapii jest niewydolność nerek i depresja szpiku kostnego, gdyż tego dotyczą działania niepożądane leczenia radioizotopowego. Leczenie za pomocą ^{131}I mIBG stosuje się u pacjentów z ujemnym wynikiem scyntygrafii receptorowej, u których obserwuje się gromadzenie mIBG w guzie (charakter paliatywny) [2, 7, 9, 4].

Monitoring skuteczności terapii radioizotopowej odbywa się poprzez zastosowanie:

- początkowo CT/MRI co 3 – 6 miesięcy;
- po upływie 5 lat CT/MRI co 12 miesięcy;
- scyntygrafii receptorowej po 6 – 12 miesiącach (potem w odstępach rocznych) [4].

Podsumowując, w kontekście istniejącej praktyki, w poniższej tabeli przedstawiono podział chorych na grupy prognostyczne (stratyfikację nowotworów neuroendokrynnych trzustki) w zależności od typu histologicznego, stopnia zróżnicowania i stadium TNM wraz z potencjalną formą ich leczenia, który został zaproponowany przez ENETS w 2009 roku.

Tabela 8.
Podział chorych z pNET na trzy grupy prognostyczne wraz z proponowanymi formami leczenia [6, 3]

Prognoza	Typ histologiczny	Stopień	Stadium	Potencjalne leczenie
Zlokalizowany nowotwór neuroendokrynnny trzustki				
Bardzo niskie ryzyko przerzutów	Wysoko zróżnicowany	G1	T1/T2	Resekcja endoskopowa
Niskie ryzyko	Wysoko zróżnicowany	G2	T1	Leczenie chirurgiczne
Średnie ryzyko	Wysoko zróżnicowany	G1/G2	T2	Leczenie chirurgiczne
Wysokie ryzyko	Nisko zróżnicowany	G3	T1/T2/T3	Leczenie chirurgiczne, LZ
Nowotwór neuroendokrynnny trzustki z przerzutami do węzłów chłonnych				
Powolny wzrost	Wysoko zróżnicowany	G1	T1/T2/T3 N1	Leczenie chirurgiczne
Średni wzrost	Wysoko zróżnicowany	G2	T1/T2/T3 N1	Leczenie chirurgiczne, LZ
Szybki wzrost	Nisko zróżnicowany	G3	T1/T2/T3 N1	Leczenie chirurgiczne, LZ
Nowotwór neuroendokrynnny trzustki z przerzutami odległymi				
Powolny wzrost	Wysoko zróżnicowany	G1	Każde T N1M1	Leczenie chirurgiczne, LZ
Średni wzrost	Wysoko zróżnicowany	G2	Każde T N1M1	Leczenie chirurgiczne, LZ
Szybki wzrost	Nisko zróżnicowany	G3	Każde T N1M1	Chemioterapia

LZ – leczenie zachowawcze, obejmujące bioterapię i/lub chemioterapię

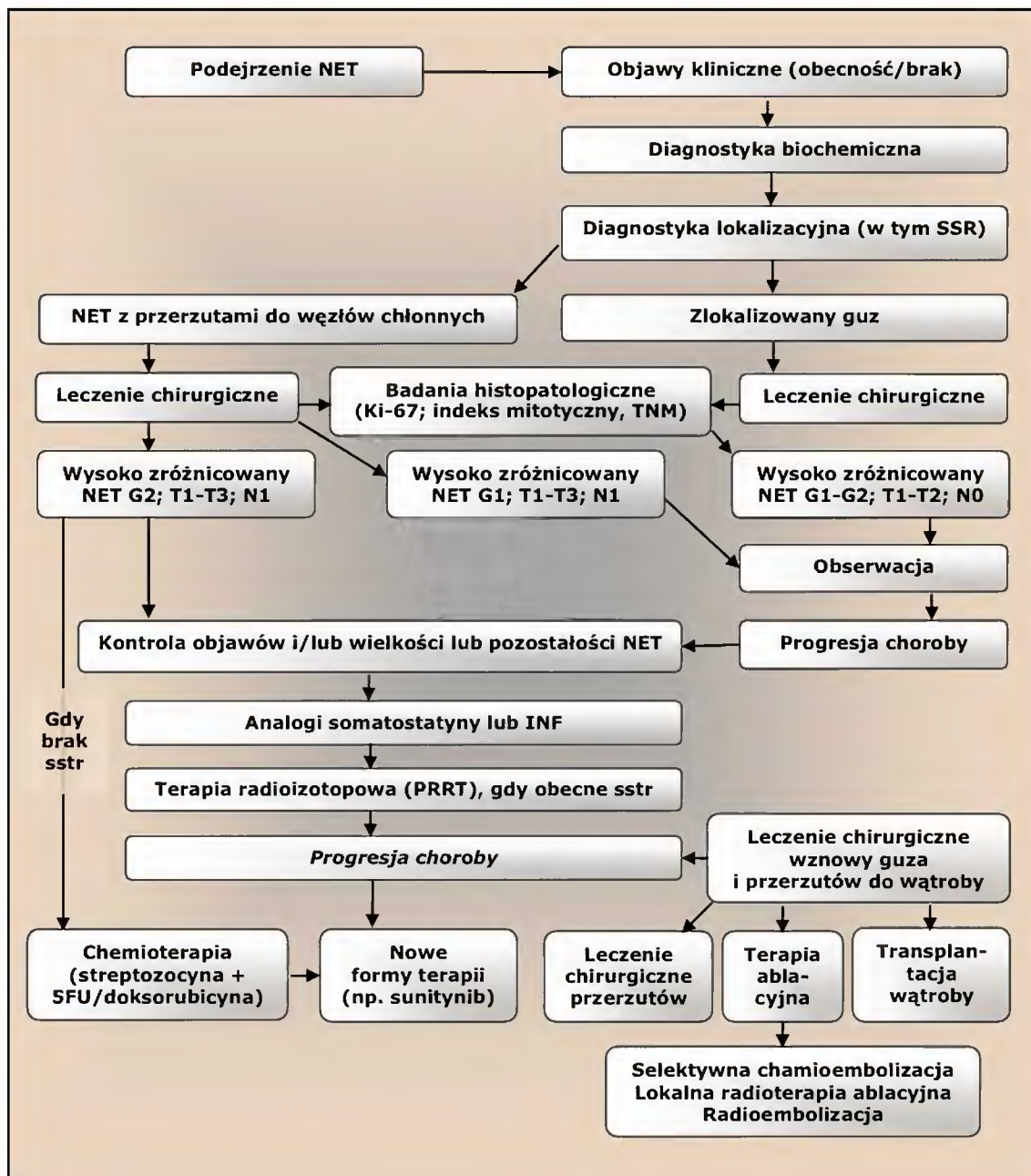
Powyższe praktyczne wykorzystanie klasyfikacji TNM zostało również przedstawione w postaci algorytmów postępowania w:

- wysoko zróżnicowanych GEP NET zlokalizowanych oraz z przerzutami do węzłów;
- nisko zróżnicowanych GEP NET zlokalizowanych oraz z przerzutami do węzłów;
- GEP NET z przerzutami odległymi.

Te propozycje algorytmów postępowania z GEP NET świadczą o ciągłym poszukiwaniu efektywnych sposobów pomocy chorym w celu wydłużenia ogólnego przeżycia oraz poprawy i utrzymania dobrej jakości życia pacjentów [3].

Z uwagi na populację docelową niniejszej analizy, poniższy diagram przedstawia algorytm postępowania w przypadku wysoko zróżnicowanych GEP NET zlokalizowanych lub z przerzutami do węzłów chłonnych.

Rysunek 2. Algorytm postępowania w przypadku wysoko zróżnicowanych GEP NET zlokalizowanych oraz z przerzutami do węzłów chłonnych [3]



Należy wyraźnie podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego, obecnie w Polsce w leczeniu pierwszego rzutu wysoko zróżnicowanych, nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki stosowana jest terapia z udziałem analogów somatostatyny. Natomiast u pacjentów, u których doszło do progresji choroby (analizowana populacja chorych) terapią obecną w polskiej praktyce klinicznej jest *best supportive care* (najlepsze leczenie wspomagające), w skład którego wchodzi m.in.: leczenie przeciwbólowe (opioidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne), leczenie przeciwwymiotne oraz przeciwbiegunkowe, zastosowanie: inhibitorów pompy protonowej, nawadniania pozajelitowego (dożylnego). W zależności od indywidualnego

zapotrzebowania chorego w ramach BSC można również stosować: bisfosfoniary (w momencie obecności przerzutów do kości), radioterapię paliatywną celem zmniejszenia bólu oraz poprawy jakości życia. Z powodu ogólnego osłabienia chorego oraz niedożywienia możliwa jest również hospitalizacja.

Podsumowując, pacjenci w Polsce w tak zaawansowanym stadium choroby (pNET) mają dostęp do aktywnego leczenia jedynie w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej. Należy zaznaczyć, że liczba pacjentów korzystających z ww. świadczenia jest ograniczona, większość populacji docelowej otrzymuje (zgodnie z opinią eksperta klinicznego) BSC. Wprowadzenie programu lekowego z zastosowaniem sunitynibu w pNET wpłynie na wydłużenie, a także poprawę jakości życia chorych. Jest to jedna z nowatorskich, celowanych terapii w leczeniu pNET refundowana już w takich krajach jak: Wielka Brytania, Holandia [54, 55], Finlandia [56, 57], Szwajcaria [58, 59], Francja [40] oraz Hiszpania [60]. Ponadto, Sutent® jest refundowany ze środków publicznych (brak informacji o finansowaniu w przedmiotowym wskazaniu) w: Belgii (100%), Czechach (70%-72%) oraz Słowacji [80].

Biorąc pod uwagę fakt, iż w badaniach II fazy, lek ten wykazał aktywność przeciwnowotworową w pNET z akceptowalnym profilem toksyczności oraz rozważając wyraźne korzyści kliniczne sunitynibu w porównaniu do placebo, które wykazano w badaniu III fazy w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, wysoko zróżnicowanym pNET, zastosowanie ocenianej opcji terapeutycznej mogłoby zasadniczo wpłynąć na poprawę jakości życia analizowanej grupy pacjentów. Warto również dodać, iż leczenie sunitynibem we wcześniejszej fazie choroby pozwoliłoby uniknąć działań niepożądanych, które niesie ze sobą chemioterapia oraz mogłoby nadać nowy wymiar terapii przeciwnowotworowej trzustki wydłużając remisje i przeżywalność chorych z pNET leczonych w Polsce.

3.1.1.3. Wytyczne postępowania klinicznego

Z uwagi na fakt, iż analizowaną interwencją (sunitynib – lek Sutent®) jest lek od niedawna zarejestrowany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby, w niektórych wytycznych nie został on jeszcze uwzględniony.

W październiku 2010 r. preparat Sutent® otrzymał pozytywną opinię EMA w ww. wskazaniu, natomiast w grudniu tego samego roku został zarejestrowany w krajach Unii Europejskiej i uzyskał zgodę na wprowadzenie do obrotu [20]. Natomiast dopiero w lutym 2011 r. opublikowano wyniki badania III fazy (NCT00428597), które jak dotąd stanowi jedyną międzynarodową próbę RCT analizującą efektywność kliniczną sunitynibu w populacji pacjentów z wysoko zróżnicowanym, neuroendokrynym nowotworem trzustki (nieoperacyjnym oraz przerzutowym) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. W związku z powyższym, w najbliższym czasie można spodziewać się aktualizacji zebranych poniżej wytycznych. W kwietniu 2011 roku panel doradczy FDA poparł większością głosów rozszerzenie wskazań dla leku Sutent® o leczenie zaawansowanych pNET [21], co zostało zatwierdzone w maju tego samego roku [22].

Zalecenia dotyczące diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych zostały zainicjowane w Polsce przez prof. Beatę Kos-Kudłą w 2008 roku [6, 7, 3, 86]. Natomiast, aktualne zagraniczne wytyczne postępowania klinicznego dla populacji pacjentów z GEP-NET opublikowane zostały przez takie instytucje jak:

- *the UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKINETS 2012): "Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs)" [23]; aktualizacja wytycznych z 2005 roku [18];*
- *the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS 2009/2012): "ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms" [17, 24, 72, 73];*
- *the National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2010/2012): "NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology – Neuroendocrine Tumors" [25, 71];*
- *Nordic Guidelines (NG 2010): "Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors" [26];*
- *the European Society for Medical Oncology (ESMO 2010/2012): "Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors: "ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up" [27, 93];*
- *the North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS 2010): "NANETS Treatment Guidelines - Well-differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas" oraz "The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. NANETS GUIDELINES" [28, 74];*
- *Francja (FFCD 2011): Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE) [75];*
- *Holandia (CVZ 2011): College voor zorgverzekeringen [82].*

W poniższej tabeli przedstawione zostały aktualne wytyczne postępowania klinicznego dotyczące leczenia w pNET.

Tabela 9.
Przegląd zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dla populacji pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki* (pNET)

Organizacja wydająca rekomendacje	Wytyczne leczenia nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wraz z odpowiednią siłą dowodów
<p>The United Kingdom and Ireland Neuroendocrine Tumour Society (UKINETS 2012)[^] [23]</p>	<p>Wybór leczenia pacjentów z nieoperacyjnymi/przerzutowymi pNET jest uwarunkowany objawami, stadium zaawansowania choroby, stopniem przyjmowania radionuklidów oraz cechami histologicznymi nowotworu – (poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C). Obejmuje zastosowanie takich terapii, jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi SST, bioterapia, celowana terapia radionuklidami, lokalna terapia (włączając ablację, embolizację i chemoembolizację) i chemioterapia – poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C; • teleterapia – możliwe uśmierzanie bólu kości (przerzuty) – poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C; • chemioterapia – poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; • możliwość zastosowania sunitynibu lub ewerolimusu u pacjentów z zaawansowanymi (nieoperacyjnymi lub przerzutowymi) wysoko zróżnicowanymi pNET z progresją choroby potwierdzoną radiologicznie w okresie 12 miesięcy - poziom dowodu: 1, stopień rekomendacji: A; <p>Jeśli to możliwe, pacjenci powinni brać udział w formalnych próbach klinicznych z użyciem nowych leków - poziom dowodu: 4, stopień rekomendacji: C.</p>
<p>The European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS 2009/2012) [17, 24, 72, 73]</p>	<p>1) Bioterapia wskazana jest u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • w pierwszej linii: leczenie analogami SST (oktreotyd podskórnie przez kilka dni w dawce 100-600 µg/d w 2-4 podzielonych dawkach, a następnie oktreotyd LAR domięśniowo 10-30 mg (Lanreotyd Autogel – 60-120 mg) co 3-4 tyg.) - postępujące zmiany nowotworowe z wolnym indeksem proliferacyjnym; mniej efektów ubocznych niż przy zastosowaniu interferonu alfa; • interferon alfa (IFN-alfa_{2A} (Roferon® i IFN-alfa_{2B} (IntronA®) w iniekcjach podskórnych w dawkach 3-9 MU co drugi dzień, standardowo 3-5 MU); kombinacja analogami SST + interferonem alfa nie zwiększa skuteczności leczenia; • próba zastosowania ostatnio odkrytych inhibitorów kinazy tyrozynowej, angiogenezy i mTOR. <p>2) Chemioterapia zalecana jest w postępujących wysoko zróżnicowanych pNET, po nieskutecznej bioterapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna (0,5 g/m² przez 5 dni co 6 tyg.) + 5-FU (400 mg/m² przez 5 dni co 6 tyg.) i/lub doxorubicyna (50 mg/m² w dniach 1 i 22) - guzy z wolnym indeksem proliferacyjnym, Ki-67 < 20%; • dakarbazyna (650 mg/m² przez 60-90 min. co 4 tyg, lub 200-250 mg/m² przez 30-60 min. co 3 tyg.) – złośliwe pNET, gdy bioterapia i kombinacja z streptozocyną zawiodły. <p>3) Nowe chemioterapeutyki wchodzące w użycie: temozolomid, oksaliplatyna i kapecytabina.</p> <p>4) Terapia radioizotopowa z użyciem analogów SST ([⁹⁰Y-DOTA⁰, Tyr³] oktreotyd lub [¹⁷⁷Lu-DOTA⁰, Tyr³] oktreotat) jest stosowana u pacjentów z nieoperacyjnymi pNET z wysoką gęstością receptora somatostatynowego.</p> <p>5) Nowe opcje terapeutyczne – ewerolimus i sunitynib – u pacjentów nieoperacyjnych z progresją pNET jako alternatywa (pierwsza linia leczenia w wybranych przypadkach) lub po chemioterapii opartej na streptozocynie.</p> <p>Na podstawie rekomendacji ENETS 2012 należy wnioskować, iż sunitynib (i ewerolimus) to nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii.</p>

Organizacja wydająca rekomendacje	Wytyczne leczenia nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wraz z odpowiednią siłą dowodów
<p>The National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2010^^/2012) [25, 71]</p>	<p>Chemioterapia systemowa (doksorubicyna, streptozocyna, 5-FU, temozolomid, dakarbazyna) jest rekomendowana u pacjentów z nieoperacyjnymi przerzutami do wątroby i płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna + doksorubicyna (69% obiektywnej odpowiedzi na leczenie u pacjentów z zaawansowanym rakiem trzustki) – siła dowodów: 2A; • 5-FU + streptozocyna +doksorubicyna (39% pacjentów - obiektywna odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • dakarbazyna (34% pacjentów – odpowiedź na leczenie) – siła dowodów: 2A; • doustnie podany temozolomid i talidomid – użyteczny u wielu pacjentów z złośliwymi zmianami– siła dowodów: 2A; • chemioterapia oparta na temozolomidzie – przedmiot badań u niewielkiej liczby pacjentów z pNET– siła dowodów: 2A; • temozolomid (150 mg/m² przez 7 dni co 2 tyg.) + talidomid (50-400 mg/d) – 45% odpowiedzi na leczenie pNET z przerzutami (badanie II fazy). <p>Bioterapie z zastosowaniem inhibitorów VEGF i mTOR będące przedmiotem badań wykazały działanie u pacjentów z zaawansowanym pNET (terapia systemowa):</p> <ul style="list-style-type: none"> • sunitynib (kategoria 2B) – badanie fazy III; • ewerolimus (kategoria 2B) – badanie fazy II. <p>W przypadku bólowych przerzutów do kości rozważa się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • systemową chemioterapię – siła dowodów: 2A; • radioterapia z lub bez bisfosfonianów (kategoria 2A dla objawowej i 2B dla bezobjawowej choroby). <p>Próby kliniczne są opcją dla wszystkich pacjentów z nieresekcyjnymi przerzutami.</p> <p>W oparciu o rekomendacje NCCN sunitynib w dawce 37,5 mg/d jest jedną z opcji terapeutycznych zalecanych w leczeniu miejscowo regionalnego nieoperacyjnego i/lub z odległymi przerzutami pNET w przypadku wystąpienia objawów, klinicznie istotnego obciążenia guzem lub klinicznie istotnej progresji choroby (kategoria rekomendacji: 2A – stosowanie interwencji jest odpowiednie).</p>
<p>College voor zorgverzekeringen (CVZ 2011) [82].</p>	<p>CVZ wskazuje na porównywalną terapeutyczną wartość sunitynibu i ewerolimusu w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją. Porównanie pośrednie pomiędzy sunitynibem i ewerolimusem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści pod względem PFS w porównaniu do placebo. Jednocześnie CVZ podkreśla ograniczone doświadczenie w stosowaniu ewerolimusu , podczas gdy doświadczenie z sunitynibem uznaje za wystarczające.</p>
<p>Francja#, (FFCD 2011) [75]</p>	<p>Sunitynib (37,5 mg/j) zaleca się do stosowania w II linii leczenia wysoko zróżnicowanego neuroendokrynnego nowotworu dwunastniczo-trzustkowego z postępującymi przerzutami i/lub objawami mimo leczenia objawowego lub znacznych przerzutów do wątroby (> 30-50%) i/lub z przerzutami do kości. Poziom rekomendacji: A</p>

Organizacja wydająca rekomendacje	Wytyczne leczenia nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wraz z odpowiednią siłą dowodów
<p>Nordic Guidelines (NG 2010) [26]</p>	<p>U pacjentów z nieoperacyjnymi/ przerzutowymi pNET w leczeniu pierwszego rzutu (70% wskaźnik odpowiedzi) stosowana jest chemioterapia z zastosowaniem:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ streptozocyny (początkowo 500 mg/m² 1-5 dni, a następnie 1000 mg/m² co 3 tyg.) + 5-FU (bolus 400 mg/m² 1-3 dni, a następnie 400 mg/m² co 3 tyg.), przy dobrej odpowiedzi można po roku wydłużyć interwał do 4 tyg.; ▪ 5-FU podawany, gdy liczba neutrofilów $\geq 1,5 \times 10^9/l$ i płytek krwi $\geq 75 \times 10^9/l$; ▪ 5-FU może być zastąpiony doksorubicyną (40 mg/m² w 3 dniu), gdy Ki-67 wyższy; <p>W terapii drugiej lub trzeciej linii (20-30% wskaźnik odpowiedzi), możliwość zastosowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ temozolomidu w monoterapii lub temozolomid (150 – 200 mg/m² w dniach 10-14) + kapecytabina (1500 mg w dniach 1-14) w schemacie 4 tyg. <p>Dodatkowo, zewnętrzna radioterapia – skutecznie zmniejsza ból z przerzutów do kości. Stereotaktyczna radioterapia ciała – opcja dla nieoperacyjnych przerzutów do wątroby. Stereotaktyczna radioterapia lub użycie „gamma-knife” – nieoperacyjne przerzuty do mózgu. Bioterapię stosowaną jest u pacjentów z nieoperacyjnymi/z przerzutami pNET przy udziale takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • interferon alfa (Intron-A, Roferon lub Peg-Introna, Pegasys) – indywidualnie dostosowane dawki zależne od efektów ubocznych (3-5 mln j podskórnie 3-5 razy w tyg.) – guzy niezależnie od złośliwości z niskim indeksem proliferacyjnym < 2%; • interferon alfa + analogi SST (brak dowodów na korzyść odnośnie przeżyć pacjentów); • analogi SST (oktreotyd – krótko działająca Sandostatyna i długo działająca Sandostatyna LAR, Lanreotyd PR i Lanreotyd Autogel)- dawka początkowa 2-3 podskórne iniekcje 100 µg krótko działającego analogu oktreotydu (gdy działania niepożądane to koniec leczenia), następnie oktreotyd LAR w dawce 20-30 mg/4 tyg., ewentualnie Lanreotyd Autogel 90-120 mg/4 tyg. (można skrócić interwał do 3 tyg.); w przypadku tendencji do progresji guza – zwiększenie dawki do 60 mg/3-4 tyg. (oktreotyd LAR) lub 240 mg/3-4 tyg. (Lanreotyd Autogel); rzadko (preferowane krótkie działanie) – 100-1000 µg. <p>Nowa terapia drugiej i trzeciej linii w leczeniu pacjentów z zaawansowanymi pNET:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ewerolimus doustny inhibitor mTOR po braku odpowiedzi na systemową chemioterapię w monoterapii lub z oktreotydem LAR; • sunitinib. <p>Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST - leczenie drugiej linii pacjentów z zaawansowanymi pNET (najczęściej ⁹⁰Y-DOTATOC lub ¹⁷⁷Lu-DOTATATE).</p>

Organizacja wydająca rekomendacje	Wytyczne leczenie nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki wraz z odpowiednią siłą dowodów
<p>The European Society for Medical Oncology** (ESMO 2010/2012) [27, 93]</p>	<p>U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET (WHO 1-2; Ki-67: 3%-20%) zalecane jest zastosowanie chemioterapii z udziałem takich leków jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna + 5-FU/dokсорubicyna (wskaźnik odpowiedzi ok. 30%); • temozolomid lub temozolomid + kapecytabina (wskaźnik odpowiedzi 35%-40%); • streptozocyna + ewerolimus; • analogi SST do kontroli objawów (<i>VIP-oma</i> i <i>glukagonoma</i>). <p>Bioterapia stosowana jest u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET, gdy spełnione są warunki: grupa 1 wg WHO; Ki-67 < 2%:</p> <ul style="list-style-type: none"> • analogi SST (efekt antyproliferacyjny w guzach czynnych i nieczynnych hormonalnie; siła dowodów: II, B); • interferon alfa (reguluje wiele receptorów somatostatynowych typu 2; siła dowodów: III, B); • analogi SST + interferon alfa; • analogi SST + ewerolimus; • analogi SST + bewacizumab; • analogi SST + sunitynib. <p>Zgodnie z przedstawionym algorytmem leczenia sunitynib i ewerolimus stosuje się u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67: 2%-20%.</p> <p>Celowana radioterapia izotopowa z użyciem receptorów SST (⁹⁰Y-DOTATOC-oktreotyd lub ¹⁷⁷Lu-DOTA-oktreotat) to opcja dla pacjentów z silną ekspresją receptorów SST w badaniu scyntygraficznym (siła dowodów: III, B).</p>
<p>The North American Neuroendocrine Tumour Society (NANETS 2010) [28, 74]</p>	<p>U pacjentów z wysoko zróżnicowanymi zaawansowanymi pNET zalecane jest zastosowanie:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) chemioterapii z użyciem takich leków jak: <ul style="list-style-type: none"> • streptozocyna + dokсорubicyna; • streptozocyna + fluorouracyl; • streptozocyna + dokсорubicyna + fluorouracyl. 2) bioterapii: <ul style="list-style-type: none"> • analogi somatostatyny (+ interferon alfa) – cytostatyczny efekt u 40% – 70% pacjentów, redukcja guza u < 15% pacjentów przy użyciu obu bioterapeutyków; 3) nowatorskich terapii z udziałem: <ul style="list-style-type: none"> • chemioterapeutyków: temozolomid (34% pacjentów wskaźnik odpowiedzi na leczenie porównywalny z terapią streptozocyną) lub temozolomid + kapecytabina; • inhibitorów VEGF (bewacizumab, sunitynib, sorafenib) w złośliwych pNET; leczenie sunitynibem znacząco wydłużyło czas do progresji (TTP) nowotworu i zwiększyło liczbę przeżyć w porównaniu do placebo; • inhibitorów mTOR (ewerolimus) – wykazał aktywność w leczeniu.

* Powyższa tabela nie uwzględnia farmakoterapii objawowej pNET, w której przyjęto stosować inhibitory pompy protonowej (*gastrinoma*) oraz diazoksyd (*insulinoma*);

^Skala oceny rekomendacji zgodnie z *Oxford Centre for Evidence-based Medicine's Level of Evidence* (załącznik 5.2);

^^ Skala oceny rekomendacji zgodnie z NCCN 2010 (załącznik 5.1);

** Siła dowodów (od I do V) oraz skala rekomendacji (A, B, C, D) została przedstawiona w oparciu o dane ASCO: *the American Society of Clinical Oncology*; pNET – nowotwory neuroendokrynne trzustki; SST – somatostatyna; mTOR – cel rapamycyny u ssaków; FU – fluorouracyl; pts – pacjenci;

Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC), Groupe Coopérateur multidisciplinaire en Oncologie (GERCOR), Société Française de Chirurgie Digestive (SFCD), Société Française de Radiothérapie Oncologique (SFRO) Société Nationale Française de Gastroentérologie (SNFGE).

Na podstawie powyższych danych można stwierdzić, iż w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnymi pNET rutynowe zastosowanie ma: chemioterapia paliatywna (kombinacje streptozocyny, lomustyny, dakarbazyny, 5-fluorouracilu i dokсорubicyny), bioterapia (analogi somatostatyny, interferon alfa), jak również celowana peptydowa terapia radioizotopowa przy udziale: ⁹⁰Y-DOTA-TOC, ⁹⁰Y-DOTA-TATE i ¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE (obiecująca strategia w przypadku przerzutów odległych).

Niewątpliwym ograniczeniem ww. wytycznych jest brak stanowiska w przypadku leczenia ściśle sprecyzowanej populacji: nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby. W tej grupie pacjentów rozwiązaniem może być uczestnictwo w badaniach klinicznych z udziałem nowych leków.

Wśród nowatorskich strategii terapeutycznych, które mogą stanowić obiecujące alternatywy dla obecnych standardów postępowania klinicznego wymienia się zastosowanie takich leków jak:

- sunitynib (inhibitor kinazy białkowej) lub everolimus (inhibitor mTOR) - nowe terapie celowane mające zastosowanie w populacji pacjentów z wysoko zróżnicowanymi nieoperacyjnymi (i przerzutowymi) nowotworami neuroendokrynnymi trzustki u pacjentów, u których doszło do progresji choroby [29].
- temozolomid + kapecytabina - obiecujący protokół dla chemioterapii w raku neuroendokrynnym trzustki (alternatywa dla standardu bazującego na streptozocynie w wysoko zróżnicowanych pNET);
- selektywna wewnętrzna terapia radiacyjna znakowana ⁹⁰Y-mikrosferami - nowa lokalna strategia ablacyjna rozsiańszych przerzutów w wątrobie;

3.1.2. Interwencja oceniana [1]

Interwencję ocenianą stanowi sunitynib (preparat Sutent®). Sunitynib jest inhibitorem receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR- α i PDGFR- β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3), receptorów czynników komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET). Analizowany lek wpływa, więc na wzrost nowotworów, patologiczną angiogenezę i rozsiew choroby nowotworowej z przerzutami. W testach biochemicznych i komórkowych podstawowy metabolit sunitynibu wykazuje podobne działanie. Spożycie posiłku nie wpływa na wchłanianie sunitynibu. t_{max} wynosi 6-12 h, $t_{1/2}$ wynosi 40-60 h dla sunitynibu i 80-110 h dla jego głównego czynnego metabolitu deetylowego. W zakresie dawek 25-100 mg farmakokinetyka leku jest liniowa. Po kilkakrotnym podaniu sunitynib ulega kumulacji i jego stężenie osoczowe zwiększa się 3-4-krotnie, a stężenie metabolitu - 7-10-krotnie. Stężenia osoczowe osiągają stan stacjonarny po 10-14 dniach stosowania leku. Sunitynib jest metabolizowany w wątrobie przez izoenzym CYP3A4 do czynnego metabolitu, który także jest metabolizowany przez CYP3A4. Sunitynib nie hamuje i nie indukuje głównych enzymów cytochromu P-450, w tym CYP3A. Wydalany jest w 61% z kałem, w 16% przez nerki, w postaci niezmienionej i metabolitów [30].

3.1.2.1. Wskazania do stosowania

Sunitynib (Sutent®) jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z:

- nowotworem podścieliskowym przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnym i/lub przerzutowym po niepowodzeniu leczenia imatynibem (oporność lub nietolerancja);

- zaawansowanym rakiem nerki i/lub rakiem nerki z przerzutami (MRCC);
- nieoperacyjnym lub przerzutowym wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (pNET), u których doszło do progresji choroby.

Populacja docelowa, której dotyczy omawiana analiza problemu decyzyjnego dotyczy jedynie ostatniego z ww. wykazań. W związku z tym kolejne podrozdziały będą dotyczyły jedynie stosowania sunitynibu w leczeniu pNET.

3.1.2.2. Dawkowanie

Preparat Sutent® w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki podaje się doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły z posiłkiem lub bez. Możliwe jest stopniowe wprowadzanie zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, które jest uwarunkowane indywidualną oceną bezpieczeństwa i tolerancji leku (dopuszczalne przerwy w podawaniu produktu leczniczego). Maksymalna dawka (badanie III fazy z pNET) wynosiła 50 mg/d.

Powinno się unikać równoczesnego podawania induktorów/inhibitorów CYP3A4 (ryfampicyna/ketokonazol). Gdy niemożliwe jest uniknięcie ich podania, może zająć konieczność:

- w przypadku induktorów CYP3A4 tj. ryfampicyna - zwiększenie dawki leku Sutent® za każdym razem o 12,5 mg (do 62,5 mg/d w przypadku pNET);
- w przypadku inhibitorów CYP3A4 tj. ketokonazol – zmniejszenie dawek leku Sutent® do minimum 25 mg/d (pNET),

w obu przypadkach przy równoczesnym monitorowaniu tolerancji leku. W przypadku konieczności stosowania innych preparatów, ich wybór powinien być podyktowany minimalnym lub brakiem działania indukującego lub hamującego CYP3A4.

Stosowanie leku Sutent® w wybranych grupach populacji zostało przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 10.
Stosowanie preparatu Sutent® dla wybranych subpopulacji.

Subpopulacja	Stosowanie	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności
Pacjenci poniżej 18 r.ż. (dzieci i młodzież)	Nie zalecane	Brak danych
Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)	Zalecane	Brak istotnych różnic między młodszymi i starszymi pacjentami (1/3 pts ≥65 lat)
Pacjenci z niewydolnością wątroby (stopień A i B wg klasyfikacji Child-Pugh)	Nie zalecana modyfikacja początkowego dawkowania	Całkowity wpływ na organizm sunitynibu podanego w pojedynczej dawce był podobny u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh) i u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby. Z badań u pacjentów z nowotworami wykluczono pacjentów z aktywnością AIAT lub AsPAT przekraczającą o ponad 2,5 x górną granicę normy, lub o ponad 5,0 x górną granicę normy, gdy zwiększenie to wiązało się z przerzutami do wątroby.
Pacjenci z niewydolnością wątroby (stopień C wg.	Nie zalecane	Brak badań nad stosowaniem leku u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia C wg klasyfikacji Child-Pugh)

Subpopulacja	Stosowanie	Badania dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności
klasyfikacji Child-Pugh)		
Pacjenci z niewydolnością nerek (lekkie i ciężkie zaburzenia czynności nerek, ESRD, hemodializowani)	Bez konieczności modyfikacji dawki początkowej	Modyfikacja późniejszego dawkowania w zależności od indywidualnego bezpieczeństwa i tolerancji. Bezpieczeństwo stosowania sunitynibu u pacjentów z umiarkowanym lub ciężkim białkomoczem nie zostało odpowiednio zbadane. Opisywano przypadki białkomoczu oraz rzadkie przypadki zespołu nerczycowego. Zaleca się przeprowadzenie badania moczu na początku leczenia oraz monitorowanie pacjentów w kierunku wystąpienia lub nasilenia białkomoczu. U pacjentów z zespołem nerczycowym należy przerwać stosowanie sunitynibu.

ESRD – schyłkowa niewydolność nerek (*End-stage Renal Disease*)

W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki na dany dzień.

3.1.2.3. Przeciwwskazania

Stosowanie preparatu Sutent® jest przeciwwskazane przy nadwrażliwości na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. Mannitol (E421), kroskarmeloza sodowa, powidon (K-25), stearynian magnezu, żelatyna, dwutlenek tytanu (E171), żółty tlenek żelaza (E172), szelak, glikol propylenowy, wodorotlenek potasu, czarny tlenek żelaza (E172)).

3.1.2.4. Informacje dotyczące rejestracji leku Sutent®

Tabela 11.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Sutent® [1]

Informacje	Dane
Nazwa handlowa	Sutent
Postać farmaceutyczna	Kapsułki twarde
Wygląd kapsułek	Kapsułki żelatynowe z pomarańczowym wieczkiem i korpusem, z białymi napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 12.5 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej
Zawartość opakowania	Butelki z polietylenu o dużej gęstości (HDPE) z polipropylenową zakrętką zawierające po 30 kapsułek twardych; Przezroczysty, perforowany blister z polichlorotrójfluoroetyleny/PVC powlekany folią aluminiową, pokrytą lakierem termozgrzewalnym, zawierający 28 x 1 kapsułek twardych
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/06/347/001, EU/1/06/347/004, EU/1/06/347/002, EU/1/06/347/005, EU/1/06/347/007, EU/1/06/347/008, EU/1/06/347/003, EU/1/06/347/006
Kod ATC	L01XE04

Dnia 19 lipca 2006 roku Sutent® otrzymał pierwsze pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w krajach Unii Europejskiej. 12 kwietnia 2011 roku panel doradczy FDA poparł większością głosów (8:2) rozszerzenie wskazań dla leku Sutent® o leczenie zaawansowanych guzów neuroendokrynnych trzustki. Eksperti potwierdzili, iż potencjalne korzyści wynikające z leczenia sunitynibem przewyższają ryzyko jego stosowania, które niesie ze sobą takie efekty uboczne, jak niewydolność nerek i serca. Jednak skuteczność leku w leczeniu rzadkiego typu nowotworów

(pNET) wymaga potwierdzenia w dodatkowych badaniach [20]. 20 maja 2011 roku FDA zatwierdziło stosowanie leku Sutent® w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET nieoperacyjnych, lokalnie zaawansowanych lub z przerzutami, u pacjentów z progresją choroby [22].

Lek zarejestrowany jest jako preparat o nazwie handlowej Sutent®. Podmiotem odpowiedzialnym jest Pfizer Ltd.

3.1.2.5. Przegląd europejskich i światowych rekomendacji

Przegląd europejskich i światowych rekomendacji refundacyjnych przeprowadzono dla rozważanej technologii medycznej – sunitynibu, biorąc pod uwagę zarówno nazwę substancji czynnej, jak i odnalezione nazwy handlowe preparatów ją zawierających.

Przeszukano i przeanalizowano dane następujących organizacji:

- Polska, *Agencja Oceny Technologii Medycznych* (AOTM) [31];
- Wielka Brytania, *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [32];
- Nowa Zelandia, *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee* (PTAC) [33];
- Szkocja, *The Scottish Medicines Consortium* (SMC) [34];
- Australia, *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [35];
- Kanada, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [36] oraz *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pCODER ERC) [70];
- Francja, *Haute Autorité de Santé* (HAS) [37];
- Holandia, *College voor zorgverzekeringen* (CVZ) [48] oraz *College ter Beoordeling van Geneesmiddelen Medicines Evaluation Board* (CBG MEB) [38];
- Walia, *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG) [69].

Pismem z dnia 5 grudnia 2011 r. znak: MZ-PLA-460-12509-64/GB/11, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie „rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych na zasadzie art. 31 e ust. 2 ustawy z dnia 24 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.) w przedmiocie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania” w odniesieniu do podania „sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Ostateczny termin realizacji zlecenia Minister Zdrowia (MZ) określił na koniec września 2012. (pismo Pana Jakuba Szulca, - Sekretarza Stanu Ministerstwa Zdrowia, z dnia 5 marca 2012 r. znak: MZ-PLA-460-12508-40/GB/12). Wydanie rekomendacji przez Prezesa AOTM jest niezbędne do realizacji złożonej do Ministerstwa Zdrowia dyspozycji art. 9 ust. 3 ustawy o refundacji w zakresie dotyczącym programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej [80].

W dniu 28 maja 2012 r. została wydana pozytywna rekomendacja Prezesa AOTM dla preparatu Sutent® w przedmiotowym wskazaniu. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu

świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalne dla tej grupy leków bezpieczeństwo stosowania (...). Oszacowane wyniki analizy ekonomicznej dla terapii sunitynibem, we wnioskowanym wskazaniu realizowanym w ramach programu lekowego, są niższe od przyjętego progu opłacalności zarówno dla kosztu roku życia skorygowanego o jakość, jak i uzyskania dodatkowego roku życia.” [91].

Na podstawie Stanowiska Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 należy wnioskować, iż sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach chemioterapii niestandardowej [92].

Jak dotąd NICE nie wydał rekomendacji dotyczącej stosowania sunitynibu w analizowanym wskazaniu. Podobną sytuację obserwujemy w Nowej Zelandii (PTAC), gdzie do tej pory brak jest rekomendacji dla ww. terapii. Pozytywne rekomendacje dla preparatu Sutent® w leczeniu pNET odnaleziono na stronach: SMC (Szkocja) [39], HAS (Francja) [40], *College voor zorgverzekeringen* (CVZ) [82] i CBG MEB (Holandia) [41], AWMSG (Walia) [84] oraz pCODER ERC (Kanada) [83].

Natomiast w Australii (PBAC) wydano negatywną rekomendację dla preparatu Sutent® w analizowanym wskazaniu [42].

Odnalezione rekomendacje dotyczące leku Sutent® w leczeniu pacjentów z pNET zostały zebrane i krótko uzasadnione w poniższej tabeli.

Tabela 12.
Rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatu Sutent® w leczeniu pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) [91, 92]	Polska/28 maj 2012 r.	Leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.	Pozytywna	Sunitynib jest lekiem o udowodnionej skuteczności klinicznej, jest efektywny kosztowo, zalecany przez kompetentne stowarzyszenia medyczne i konsultanta RP, więc powinien być finansowany ze środków publicznych w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby, w ramach chemioterapii niestandardowej.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
The Scottish Medicines Consortium (SMC) [39]	Szkocja/ 8 kwiecień 2011	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby	Pozytywna	Leczenie z użyciem sunitynibu wykazuje większe korzyści i z kolei większą skuteczność w ocenie przeżycia wolnego od progresji choroby w porównaniu z placebo u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi pNET, którzy otrzymywali BSC, włączając analogi somatostatyny w razie konieczności kontroli objawów. Rekomendacja wzięła pod uwagę korzyści z Patient Access Scheme, który poprawiał opłacalność sunitynibu, dlatego też jest ona zależna od jego dostępności.
Haute Autorité de Santé (HAS) [40]	Francja/ 21 wrzesień 2011	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby	Pozytywna	Pozytywne rekomendacja dotyczy wskazania: dorośli pacjenci z wysoko zróżnicowanym pNET nieoperacyjnymi lub z przerzutami, z progresją w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach. Dane dotyczące stosowania produktu Sutent® w I linii leczenia są ograniczone.
CBG MEB [41] CVZ [82]	Holandia/ 2010/2011	Leczenie nieoperacyjnych lub przerzutowych, wysoko zróżnicowanych pNET u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [41, 82]	Pozytywna	Rekomendacja na podstawie porównywalnej terapeutycznej wartości sunitynibu w porównaniu z wartością ewerolimusa. Mediana przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 11,4 miesiąca w grupie przyjmującej sunitynib w porównaniu do 5,5 miesiąca w grupie placebo (HR=0,42 95% CI: 0,26;0,66). Porównanie pośrednie pomiędzy sunitynibem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści w PFS w porównaniu do placebo [82].
Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC) [42]	Australia/ lipiec 2011	Leczenie początkowe i ciągłe nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych pNET u pacjentów z niewskazaną chemioterapią cytotoksyczną	Negatywna	Negatywna rekomendacja wydana na podstawie wysokiego i niepewnego przyrostowego współczynnika koszt-efektywność.

Nazwa organizacji	Kraj/Rok	Wskazanie	Rekomendacja	Uzasadnienie rekomendacji
pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pCODER ERC) [83]	Kanada/maj 2012	Finansowanie powinno obejmować leczenie pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami pNET, z 0-1 stopniem sprawności wg ECOG, do momentu progresji choroby.	Pozytywna	Rekomendacja finansowania sunitynibu (Sutent®) jest zależna od jego kosztowej-efektywności dostosowanej do akceptowalnego poziomu. Komitet podkreślił całkowitą kliniczną korzyść sunitynibu (znaczące różnice pomiędzy nim a placebo odnośnie obserwowanych HR dla ryzyka zgonu i przeżycia wolnego od progresji) oraz zauważył, że może on nie być uznany za kosztowo efektywny, jeżeli weźmie się pod uwagę dostarczoną przez producenta cenę i oszacowany przez <i>Economic Guidance Panel</i> zakres inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER).
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG) [84]	Walia/wrzesień 2011	Leczenie nieoperacyjnego lub z przerzutami wysoko zróżnicowanego pNET u dorosłych pacjentów z progresją choroby w obrębie walijskiego NHS.	Pozytywna	Stosowanie sunitynibu w pierwszej linii leczenia jest ograniczone.

pNET – nowotwory neuroendokrynne trzustki; BSC – najlepsze leczenie wspomagające

3.1.2.6. Decyzje refundacyjne

Decyzje refundacyjne analizowano w oparciu o: informacje z Biuletynu Informacji o Lekach/Zespół ds. Gospodarki Lekami (Polska) [43], *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [32], nowozelandzkiego PHARMAC (*Pharmaceutical Management Agency*) [44], australijskiego PBS (*Pharmaceutical Benefits Scheme*) [45], Szwedzkiego TLV (ang. *Dental and Pharmaceutical Benefits Board*) [46], *Danish Medicines Agency* (Dania) [47], *College voor zorgverzekeringen - CVZ* (Holandia) [48], *Medical Product Database* (Kela; Finlandia) [49], (niemiecka część Szwajcarii) [50], *Centre Belge d'Information Pharma-cothérapeutique* (Belgia) [51], włoskiej *Agenzia Italiana del Farmac* [52], *Ministerio de Sanidad y Política Social* (Hiszpania) [53], *State Institute For Drug Control* (Słowacja) [76] oraz *State Institute For Drug Control* (Czechy) [77].

Aktualnie w Polsce sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [79, 85] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [80]).

Tabela 13
Preparaty zawierające sunitynib (grupa limitowa: 1079.0 Sunitynib)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Cena hurtowa brutto [PLN]	Wysokość limitu finansowania [PLN]	Poziom odpłatności	Źródła danych o kosztach
Sutent®, kaps. twarde, 12,5 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	5 714,19	5 714,19	bezpłatne	[79]
Sutent®, kaps. twarde, 25 mg	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	11 428,37	11 428,37	bezpłatne	
Sutent®, kaps. twarde, 50 mg*	28 kaps. (4 blist.po 7 szt.)	22 856,75	22 856,75	bezpłatne	

Ponieważ w leczeniu pNET sunitynib stosuje się w dawce 37,5 mg, w przypadku utworzenia programu dla pacjentów z nieoperacyjnymi, wysoko zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, będą finansowane opakowania 28 tabl. zawierające dawkę 12,5 mg oraz 25 mg.

Dodatkowo, na podstawie przeszukiwania ww. stron internetowych możemy stwierdzić, iż preparat leczniczy Sutent® w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki jest obecnie refundowany także w: Holandii [54, 55], Finlandii [56, 57], Szwajcarii [58, 59], Francji [40] oraz Hiszpanii [60]. Ponadto, Sutent® jest refunowany ze środków publicznych na Słowacji (100%) oraz w Belgii (100%) i Czechach (70%-72%), natomiast nie odnaleziono informacji dotyczących wskazań objętych refundacją [80].

Zgodnie z procedurą przyznawania refundacji w Wielkiej Brytanii, pozytywna rekomendacja nie jest konieczna, aby lek mógł być finansowany ze środków publicznych, a to finansowanie może być ograniczone wyłącznie na podstawie negatywnej rekomendacji NICE. Brak opublikowanej negatywnej rekomendacji wskazuje na finansowanie sunitynibu ze środków publicznych w Wielkiej Brytanii bez dodatkowych warunków w ramach zarejestrowanych wskazań. Sunitynib (Sutent®) został zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych przez FDA w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.

3.1.3. Interwencja alternatywna

Zgodnie z wytycznymi AOTM analiza kliniczna polega na porównaniu efektywności klinicznej ocenianej interwencji z wynikami innych opcji terapeutycznych stosowanych w docelowej populacji pacjentów. Komparatorem dla ocenianej interwencji powinna być, zatem istniejąca praktyka, czyli taki sposób postępowania, który w rzeczywistej praktyce medycznej może zostać zastąpiony przez badaną technologię medyczną. Podejmując decyzję o wyborze komparatora należy rozpatrzyć kwestie takie jak: częstość stosowania leku, jego koszt, skuteczność oraz zgodność ze standardami i wytycznymi postępowania klinicznego [61]. Powyższe kryterium wyboru komparatora jest zgodne z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [62].

Sunitynib jest lekiem, który hamuje receptory kinazy tyrozynowej biorące udział we wzroście nowotworów, patologicznej angiogenezie, a także rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami [1]. Podawany w monoterapii został od niedawna zarejestrowany w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych, u których doszło do progresji choroby [20]. Obecnie sunitynib finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [79, 85] oraz w ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ [80]). W celu udowodnienia jego efektywności klinicznej preparat powinien być porównywany ze schematami leczenia stosowanymi w ww. wskazaniu oraz zgodnymi z wytycznymi AOTM.

Istotnym jest jednak fakt, iż dokonanie oceny technologii medycznych w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich jest zagadnieniem trudnym z uwagi na częsty brak leków porównawczych oraz niewielką ilość dostępnych doniesień naukowych, wynikającą z trudności prowadzenia miarodajnych badań na niewielkich populacjach. Decyzje refundacyjne w odniesieniu do leków stosowanych w chorobach rzadkich podlegają nie tylko ocenom ekonomicznym, ale również ocenom etycznym.

Zgodnie z zasadami postępowania opracowanymi przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych (PSGN 2008) [7, 86], w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego (GEP NET) zaleca się zastosowanie między innymi:

- analogów somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd) m.in. w leczeniu pacjentów z progresją choroby z przerzutami, nawet przy braku objawów klinicznych;
- analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177 w leczeniu chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego (*Grade C*);
- chemioterapii w leczeniu m.in. progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o wysokim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym oraz progresji wysoko zróżnicowanego nowotworu o niskim wskaźniku proliferacji po wcześniejszym leczeniu chirurgicznym lub biologicznym;
- interferonu alfa w przypadku podobnych wskazań jak analogi SST (ważnym jest, że dotychczas w Polsce nie ma doświadczeń własnych z zastosowaniem interferonu alfa w GEP NET);
- wielokinazowych inhibitorów angiogenezy i proliferacji tj. sunitinib, sorafenib, temsirolimus jest obiecujące, ale wymaga potwierdzenia (wytyczne PSGN 2008 nie wymieniają ewerolimusu).

Podobnie, aktualne europejskie (ENETS 2012) [72] oraz amerykańskie (NCCN 2012) [71] rekomendacje kliniczne w ramach leczenia analizowanej grupy pacjentów wymieniają zastosowanie: chemioterapii (tj. doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna), analogów somatostatyny, sunitynibu oraz ewerolimusu (NCCN 2012, ENETS 2012 – nowa opcja) oraz analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177 (ENETS 2012).

Należy również w tym miejscu wymienić pozytywną rekomendację AOTM dla ewerolimusu wydaną w październiku 2012 r. W oparciu o powyższą rekomendację (AOTM nr 87/2012) z dnia 29 października 2012 r. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Prezes Agencji, przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej [94].

A zatem, biorąc pod uwagę ww. rekomendacje (polskie i zagraniczne) potencjalnym komparatorem dla sunitynibu mogą być wszystkie wyżej wymienione terapie tj. ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somastatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna.

Należy jednak podkreślić, iż jedynie analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd oraz znakowane Itrem-90 i Lutetem-177) oraz ewerolimus² (preparat Afinitor®) mają zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów neuroendokrynnych trzustki [80]. Ponadto, analogii somatostatyny³, interferon alfa i chemioterapia (potencjalne komparatory) mają inne drogi podania niż sunitynib (sunitinib i ewerolimus podawane są doustnie w formie tabletek/kapsulek).

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, opinię eksperta oraz dane dotyczące rejestracji preparatów w Polsce w poniższej tabeli przedstawiono interwencje (zarówno ocenianą interwencję, jak i technologie alternatywne) stosowane w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET [79, 80].

¹ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

² Zarejestrowane wskazanie w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

³ Oktreotyd (Sandostatin®), roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz oktreotyd (Sandostatin LAR®) i lanreotyd (Somatuline PR®) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotydu (Somatuline Autogel®; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

Tabela 14
Oceniana interwencja oraz technologie dla niej alternatywne wg statusu rejestracyjnego oraz dostępności w Polsce w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET [79, 80]

Interwencja	Rejestracja w Polsce we wskazaniu pNET	Refundacja w Polsce w pNET	Tryb finansowania	Źródła danych
Sunitynib	tak	brak danych	Program lekowy: „Leczenie nowotworów podścieliska przewodu pokarmowego (GIST), (ICD-10 C 15, C 16, C 17, C 18, C 20, C 48)”, „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”. W ramach programu chemioterapii niestandardowej w leczeniu pacjentów z NET (zgodnie ze zleceniem MZ).	[79, 80]
Ewerolimus	tak	brak danych	Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku”, „Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia”, „Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek”. Program lekowy: „Leczenie raka nerki (ICD-10 C 64)”.	[79, 80]
Chemioterapia	nie	tak*	Streptozotocyna, 5-fluorouracyl, doksorubicyna; cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd: w ramach chemioterapii nowotworów, za wyjątkiem streptozotocyny.	[7, 80, 86]
Długodziałające analogi somatostatyny	tak	tak**	Oktreotyd i lanreotyd: Leki dostępne w aptece we wskazaniu: „Akromegalia”, „Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych”, „Leczenie guzów wydzielających insulinę”, „Leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia” katalog substancji. W ramach chemioterapii nowotworów.	[7, 80, 86]
Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177	tak	brak danych	brak danych	[80]

bd - brak danych (nie otrzymano informacji z NFZ w związku, z czym nie można stwierdzić, że niniejsze substancje stosowane są w przedmiotowym wskazaniu [80]);

*W ramach katalogu chemioterapii (brak informacji o streptozotocynie);

** W ramach wykazu leków refundowanych (leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia) [79].

A zatem, zgodnie z ww. danymi nie można stwierdzić, czy substancje zawierające ewerolimus oraz analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177 są refundowane w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (brak informacji z NFZ).

Podsumowując, sunitynib jest lekiem o wysokiej skuteczności stanowiącym nową wartość w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Nie należy, zatem mówić o jego zastąpieniu przez interwencję alternatywną, lecz o postępie w leczeniu oraz nowych możliwościach terapeutycznych z udziałem ww. leku. Opinia

eksperta z raportu AOTM (AOTM-OT-431-20/2011) [80] potwierdza, że zgodnie z aktualną wiedzą medyczną nie ma technologii alternatywnej, która może zastąpić technologię wnioskowaną.

Należy dodatkowo podkreślić, iż przeprowadzanie analizy HTA dla chorób występujących rzadko, do których niewątpliwie należy analizowana jednostka chorobowa związane jest z istotnymi ograniczeniami doboru grupy, z którą ma być porównywana oceniana interwencja.

Zgodnie z opinią eksperta medycznego standardem leczenia w tak zaawansowanym stadium choroby nowotworowej jest możliwość pełnego dostępu pacjentów do najlepszego leczenia wspomagającego (ang. *best supportive care*, BSC)⁴ w skład, które wchodzi m.in. leczenie przeciwbólowe (opioidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne), leczenie przeciwwymiotne oraz przeciwbiegunkowe, zastosowanie inhibitorów pompy protonowej, nawadnianie pozajelitowe (dożylne).

W oparciu o przeanalizowane informacje na temat: aktualnych polskich standardów leczenia analizowanej populacji pacjentów, praktyki klinicznej, wytycznych AOTM oraz opinii eksperta medycznego za potencjalny komparator dla ocenianej interwencji rozpatrywany na etapie tworzenia analizy problemu decyzyjnego można uznać wszystkie wyżej wymienione technologie alternatywne. Jednak biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania, brak informacji o refundacji w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimus, analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177) oraz braku badań *head to head*⁵ porównujących SUN z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi zdecydowano, że komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). Powyższy wybór został potwierdzony opinią eksperta medycznego w drodze konsultacji bezpośrednich.

3.1.3.1. Najlepsze leczenie wspomagające (BSC)

Leczenie chorób nowotworowych jest wielospecjalistycznym, złożonym procesem terapeutycznym, w którym wykonanie każdego planowanego etapu leczenia ma swoje uzasadnienie merytoryczne, jak również ściśle określone miejsce w przebiegu całego procesu leczenia.

Najlepsze leczenie wspomagające (ang. *best supportive care*, BSC) jest uzależnione od różnorodnych objawów choroby rozsianej. BSC jest dobierane indywidualnie dla każdego pacjenta w zależności od jego stanu zdrowia oraz towarzyszących chorobie objawów. Standardem w BSC jest leczenie przeciwbólowe (opioidy oraz niesteroidowe leki przeciwzapalne). Dodatkowo,

⁴ Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane oraz w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta (standardem w BSC uznaje się leczenie przeciwbólowe).

⁵ W wyniku przeglądu dostępnej literatury (rekomendacje kliniczne, opracowania wtórne) aktualnie nie ma badań typu *head to head*, w których oceniano efektywność kliniczną sunitynibu w porównaniu z wyżej wymienionymi technologiami alternatywnymi [tj. ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreatyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, które wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna] w leczeniu nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami) u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Jedynym odnalezionym badaniem jest próba kliniczna *Raymond 2011*, w której oceniano efektywność kliniczną sunitynibu podawanego łącznie z najlepszym leczeniem wspomagającym (ang. *best supportive care*, BSC) w porównaniu z placebo podawanym również łącznie z BSC w leczeniu wysoko zróżnicowanych, zaawansowanych lub z przerzutami nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów niekwalifikujących się do leczenia operacyjnego, u których doszło do progresji choroby.

w skład leczenia wspomagającego mogą wchodzić również: leczenie przeciwwymiotne, przeciwbiegunkowe, zastosowanie inhibitorów pompy protonowej oraz nawadnianie pozajelitowe (dożylnie).

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [62] w załączniku 4.4 przedstawiono szczegółowy wykaz leków stosowanych oraz refundowanych w Polsce w ramach BSC wraz z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania.

Podstawą oraz standardem leczenia BSC jest terapia przeciwbólowa, głównie przy udziale opioidów oraz niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). Ból jest najczęstszym objawem towarzyszącym zmianom zachodzącym w organizmie, będących wynikiem ekspansji nowotworu na tkanki otaczające (naciekanie nerwów, tkanek miękkich, kości, narządów wewnętrznych pokrytych unerwioną tkanką nabłonkową taką jak otrzewna czy opłucna), zaburzeniami funkcji spowodowanymi przez rozrastającą się masę tkanki nowotworowej (obrzęk chłonny tkanek w przypadku zajęcia przez nowotwór węzłów chłonnych, ból głowy spowodowany wzmożoną ciasnotą śródczaszkową przy przerzutach do mózgu, niedrożność jelit spowodowana zaciśnięciem światła jelita przez guz nowotworowy).

Dobór i zasady podawania leków w terapii bólu nowotworowego opracowane przez ekspertów WHO stały się światowym standardem postępowania [63]. W Polsce zasady te znane są pod nazwą „trójstopniowej drabiny analgetycznej” lub „schematu WHO”. Zasady leczenia bólu nowotworowego zgodnie ze schematem WHO przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 7.
Trójstopniowa drabina analgetyczna [63]



Zasadą jest podawanie coraz silniejszych leków (wyższy stopień „drabiny”), kiedy tylko racjonalnie dawkowane słabsze leki przestają być skuteczne (ból nie ustąpił lub nasila się). Jeżeli nieopioidowe leki przeciwbólowe (niesteroidowe leki przeciwzapalne i/lub paracetamol) przestają być skuteczne, należy dodać lek z grupy słabych opioidów (np. kodeinę lub tramadol). Po wyczerpaniu dawek leków II stopnia podaje się silny lek opioidowy. Leki III stopnia teoretycznie mogą być podawane w nieograniczonych dawkach, dlatego „drabina” kończy się na tym stopniu. Oprócz stosowania wymienionych leków przeciwbólowych zazwyczaj konieczne jest uzupełnienie leczenia lekami wspomagającymi. Leki te, chociaż nie są zaliczane do leków przeciwbólowych, wykazują własną aktywność analgetyczną, nasilają działanie opioidów lub są niezbędne do zwalczania towarzyszących bólom objawów. Do leków wspomagających zaliczono trójpierścieniowe

leki przeciwdepresyjne, leki przeciwdrgawkowe, kortykosteroidy, leki przeciwłękowe, uspokajające i nasenne [63].

Schemat dawkowania leków przeciwbólowych ustalany jest indywidualnie w zależności od rodzaju i natężenia bólu, skuteczności czy skutków ubocznych leków. W celu oszacowania średnich kosztów leczenia bólu w przebiegu nawrotowego drobnokomórkowego raka płuca założono następującą kolejność podawania leków (zgodnie z wytycznymi WHO):

- I etap - nieopiodowy analgetyk (np. ketoprofen);
- gdy nieopiodowy lek przeciwbólowy przestaje wykazywać skuteczność, dołączany jest lek z grupy słabych opioidów (np. tramadol). Wykazano lepsze działanie przeciwbólowe oraz możliwość zmniejszenia dawek podczas terapii skojarzonej niż podczas leczenia pojedynczym lekiem [63];
- przy silnym bólu, gdy stosowanie słabego opioidu przestało być skuteczne, założono podawanie silnego opioidu (morfiny).

Zużycie leków obliczono na podstawie dawkowania opisanego w [64], a mianowicie:

- ketoprofen - 0,1 g co 12 godzin;
- tramadol - dawkowanie 0,05 – 0,1 g co 4-6 godzin, postać *retard* kapsułek podaje się co 12 godzin. Przyjęto stosowanie tramadolu w schemacie 4 × 100 mg na dobę;
- morfina – dawkę leku ustala się indywidualnie, zalecana droga podania – doustna. W analizie założono podawanie morfiny w dawce równej DDD (*Defined Daily Dose* – dawka dobowo zdefiniowana przez WHO), tj. 100 mg [65].

W najlepszym leczeniu wspomagającym stosuje się również: inhibitory pompy protonowej (IPP) celem zahamowania wytwarzania kwasu solnego, leki przeciwwymiotne czy przeciwbiegunkowe. Istotnym elementem terapii BSC jest zastosowanie nawadniania pozajelitowego (dożylnego). Bardzo często, skuteczne prowadzenie nawadniania doustnego jest niemożliwe. Nawadnianie dożylnie jest konieczne w przypadku ciężkiego odwodnienia, występowania objawów wstrząsu, objawów zaburzeń świadomości, uporczywych wymiotów, nieustępujących pomimo nawadniania doustnego, braku poprawy pomimo właściwego nawadniania doustnego.

W zależności od indywidualnego zapotrzebowania chorego w ramach BSC można również stosować: bisfosfoniary (w momencie obecności przerzutów do kości), radioterapię paliatywną celem zmniejszenia bólu oraz poprawy jakości życia. Z powodu ogólnego osłabienia chorego oraz niedożywienia możliwa jest również hospitalizacja.

3.1.3.2. Ewerolimus

Zgodnie z Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA, należy przedstawić opis technologii opcjonalnych [62].

Na rynku Polskim dostępne są trzy preparaty zawierające substancję czynną - ewerolimus: Afinitor®, Certican® oraz Votubia®. Podmiotem odpowiedzialnym wszystkich trzech preparatów jest *Novartis Europharm Limited* (Wielka Brytania).

W związku z faktem, iż jedynie preparat Afinitor® ma zarejestrowane wskazanie w leczeniu nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki (szczegółowy opis wskazania poniżej) autorzy analizy ograniczyli się do przedstawienia opisu interwencji alternatywnej jedynie w oparciu o powyższy preparat.

Aktualnie ewerolimus finansowany jest przez budżet Narodowego Funduszu Zdrowia w ramach programu zdrowotnego (lekowego) „Leczenie raka nerki” (ICD-10 C 64) [79, 85]. Tryb finansowania ewerolimusu został szczegółowo przedstawiony w tabeli 54. oraz w załączniku 4.5.

Należy podkreślić, iż 29 października 2012 r. wydana została pozytywna rekomendacja AOTM (AOTM nr 87/2012), w której Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości⁶, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej [94].

Ewerolimus jest lekiem immunosupresyjnym i przeciwnowotworowym. Mechanizm jego działania opiera się na inhibicji m-TOR (kinazy serynowo-treoninowej, sterującej procesami przemian, wzrostu i proliferacji komórek, której działanie wzmacnia się w obecności wielu ludzkich nowotworów złośliwych), a więc immunosupresji poprzez hamowanie proliferacji i ekspansji klonalnej limfocytów T aktywowanych antygenem. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego, hamując proliferację komórek mięśni gładkich naczyń oraz angiogenezę guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych, hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*. Po podaniu *p.o.* t_{max} wynosi 1-2 h, dostępność biologiczna - ok. 90%, pokarm wpływa na wchłanianie leku. Klirens po podaniu doustnym jest średnio o 20% większy u pacjentów rasy czarnej po przeszczepieniu. U dzieci klirens leku zwiększa się proporcjonalnie do wieku. U osób dorosłych klirens zmniejsza się o 0,33%/rok, nie ma jednak konieczności modyfikacji dawkowania u osób w podeszłym wieku [66, 67].

W poniższej tabeli przedstawione zostały podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Afinitor®.

⁶ Stanowisko Rady Przejrzystości nr 97/2012 z dnia 29 października 2012r. w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”.

Tabela 15.
Podstawowe informacje rejestracyjne dla leku Afinitor® [81]

Informacje	Ewerolimus
Nazwa handlowa/podmiot odpowiedzialny	AFINITOR/ NOVARTIS EUROPHARM LIMITED, WIELKA BRYTANIA
Wskazanie rejestracyjne	1) Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym; 2) Leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego); 3) Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez ekspresji HER2/neu, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawowego zajęcia narządów wewnętrznych, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy.
Postać farmaceutyczna	Tabletki
Wygląd tabletek	Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą "5" na jednej stronie i nadrukiem "NVR" na drugiej.
Zawartość opakowania	Blistery z aluminium/poliamidu/aluminium/PCW zawierający 10 tabletek. Opakowania zawierające 10, 30, 60 lub 90 tabletek.
Numer dopuszczenia do obrotu	Pozwolenia nr: EU/1/09/538/001, EU/1/09/538/002, EU/1/09/538/003, EU/1/09/538/004, EU/1/09/538/005, EU/1/09/538/006, EU/1/09/538/007, EU/1/09/538/008
Kod ATC	L01XE10

Należy podkreślić, iż inne preparaty dostępne na polskim rynku, zawierające ewerolimus jako substancję aktywną takie jak *Certican* oraz *Votubia* nie są zarejestrowane w leczeniu pNET.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [62] w załączniku 4.5 przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanej interwencji alternatywnej tj. ewerolimusu ze środków publicznych w Polsce.

3.1.3.3. Analogi somatostatyny

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego, alternatywną opcją terapeutyczną dla sunitynibu są również analogi somatostatyny. Opis technologii opcjonalnej tj. analogów somatostatyny został przedstawiony w rozdziałach: „Istniejąca praktyka” oraz „Wytyczne postępowania klinicznego”.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [62] w załączniku 4.6 przedstawiono aktualny stan finansowania analogów somatostatyny ze środków publicznych w Polsce.

Szczegółowe informacje dotyczące preparatów będących analogami somatostatyny przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16.
Charakterystyka analogów somatostatyny będących potencjalnymi komparatorami dla sunitynibu [30, 80, 43]

Analogi somatostatyny		
Substancja czynna	Nazwa handlowa/ podmiot odpowiedzialny	Wskazanie
Oktreotyd [^]	OCTRIN*/ SANDOZ GMBH, AUSTRIA	<ul style="list-style-type: none"> Łagodzenie objawów spowodowanych hormonalnie czynnymi guzami układu pokarmowego, takimi jak rakowiak, VIPoma, glucagonoma, gastrinoma, insulinoma, GRFoma; Leczenie akromegalii u chorych, u których leczenie operacyjne lub radiologiczne jest niewskazane albo nieskuteczne, oraz w przejściowym okresie przed wystąpieniem pełnych efektów radioterapii; Opanowanie opornych na leczenie biegunek u chorych na AIDS; Zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki; Postępowanie w stanach nagłych w celu zahamowania krwawień z żyłaków przelyku lub zapobiegania nawrotom krwawień z żyłaków przelyku w przebiegu marskości wątroby. Preparat LAR stosuje się u chorych, których stan udaje się zadowalająco kontrolować, podając preparat podskórnie w akromegalii i leczeniu objawowym hormonalnie czynnych guzów układu pokarmowego.
	SANDOSTATIN*/ NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY	
	SANDOSTATIN LAR*/ NOVARTIS PHARMA GMBH, NIEMCY	
	SIROCTID*/ CHEMI S.P.A., WŁOCHY	
Lanreotyd [^]	SOMATULINE AUTOGEL*/ BEAUFOUR IPSEN PHARMA, FRANCJA	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie objawów związanych z guzami neuroendokrynnymi; Akromegalia, zwłaszcza w przypadkach, gdy po leczeniu operacyjnym i/lub radioterapii nie uzyskano zmniejszenia stężenia hormonu wzrostu do wartości prawidłowych lub gdy potrzebne jest leczenie farmakologiczne z innych powodów; Objawy kliniczne rakowiaka; po wstrzyknięciu testowym. Pierwotne gruczolaki przysadki mózgowej odpowiedzialne za nadczynność tarczycy -przygotowanie do zabiegów chirurgicznych i/lub radioterapii albo ich uzupełnienie oraz sytuacje, gdy wymienione metody są niewskazane; Leczenie przetok układu pokarmowego po zabiegu chirurgicznym: prostych zewnętrznych przetok trzustkowych, dwunastniczych lub jelita cienkiego.
	SOMATULINE PR*/ BEAUFOUR IPSEN PHARMA, FRANCJA	

* Zarejestrowane wskazanie w leczeniu guzów endokrynnych trzustki

[^] Oktreotyd (Sandostatin[®], roztwór do wstrzykiwań lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji) oraz oktreotyd (Sandostatin LAR[®]) i lanreotyd (Somatuline PR[®]) w postaci proszku i rozpuszczalnika do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, jak również lanreotyd (Somatuline Autogel[®]; roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce).

3.1.3.4. Analogi somatostatyny znakowane Itrem-90 i Lutetem-177

Radioterapia izotopowa (ang. *peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT) to celowana peptydowa terapia z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopem. Obecnie najczęściej wykorzystywanym w leczeniu analogiem somatostatyny jest [Tyr3] *octreotate* (DOTA-TATE) znakowany ⁹⁰Y lub ¹⁷⁷Lu — drugi z wymienionych izotopów, ze względu na zasięg emitowanego promieniowania, stosuje się przede wszystkim w przypadku występowania niewielkich rozmiarów zmian przerzutowych w wątrobie [78].

Do leczenia radioizotopowego kwalifikuje się pacjentów z rozsiałym procesem nowotworowym lub w przypadku nieresekcyjności guza pierwotnego, w tym również chorych po nieradykalnym leczeniu chirurgicznym [78].

Podstawowe badania wykonywane w celu kwalifikacji do leczenia radioizotopowego obejmują wykonanie scyntygrafii diagnostycznej z porównaniem lokalizacji gromadzenia znacznika z lokalizacją ognisk przerzutowych w badaniu CT lub MRI, badanie morfologii krwi z rozmazem, próby wątrobowe i nerkowe wraz z klirensem kreatyniny [86].

Stabilizację przebiegu choroby obserwuje się u ponad 30% pacjentów, u których zastosowano radioterapię izotopową, regresję zmian nowotworowych stwierdza się u 30% do nawet 50% chorych. Ograniczenie radioterapii izotopowej stanowi jej toksyczny wpływ na nerki oraz szpik kostny. Obecnie najczęściej stosowaną metodą nefroprotekcji jest dożylna podaż aminokwasów, które ograniczają reabsorpcję znakowanego radioizotopem analogu somatostatyny w kanalikach proksymalnych [78].

Według wytycznych PSGN 2008 leczenie chorych z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi układu pokarmowego z zastosowaniem znakowanych radioizotopowo (^{177}Lu i ^{90}Y) pochodnych SST zostało oznaczone poziomem dowodów - *Grade C* [86].

Dodatkowe informacje dotyczące omawianej technologii opcjonalnej tj. analogów somatostatyny znakowanych Itrem-90 i Lutetem-177 przedstawiono również w rozdziałach: „*Istniejąca praktyka*” oraz „*Wytyczne postępowania klinicznego*”.

3.1.3.5. Interferon alfa

Szczegółowe informacje dotyczące interferonu alfa będącego potencjalnym komparatorem dla ocenianej technologii (sunitynib) przedstawiono w poniżej tabeli. Dodatkowe informacje przedstawiono również w rozdziałach: „*Istniejąca praktyka*” oraz „*Wytyczne postępowania klinicznego*”.

Tabela 17.
Charakterystyka interferonu alfa będącego potencjalnym komparatorem dla sunitynibu [30, 80, 43]

Interferon alfa		
Substancja czynna	Nazwa handlowa/ podmiot odpowiedzialny	Wskazanie
Interferon alfa	ALFAFERONE**/ ALFA WASSERMANN S.P.A., WŁOCHY	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Białaczka włochatokomórkowa; ▪ Przewlekła białaczka szpikowa mielocytowa (w fazie przewlekłej);
	WELLFERON 10 M.U.LZ***/ GLAXO GROUP LTD., WIELKA BRYTANIA	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Rak nerki jasnokomórkowy (w okresie przerzutów); ▪ Aktywne przewlekłe zapalenie wątroby; ▪ Przewlekłe WZW typu C; ▪ Kłykciny kończyste odporne na leczenie.

** Nie zarejestrowane wskazanie

*** Brak danych na temat zarejestrowanego wskazania: leczenie pNET lub guzów trzustki

Interferon alfa podawany jest drogą dożylną, podskórną oraz domięśniową (*i.v.*, *s.c.*, *i.m.*) Schemat dawkowania zależy od choroby podstawowej i tolerancji leku przez chorego.

Zgodnie z aktualnym Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy HTA [62] w załączniku 4.7 przedstawiono aktualny stan finansowania interferonu alfa ze środków publicznych w Polsce.

3.1.3.6. Chemioterapia (streptozotocyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd)

Podstawowe informacje dotyczące zastosowania chemioterapii (streptozotocyna, dokсорubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd) jako potencjalnej technologii alternatywnej dla ocenianej technologii (sunitynib) przedstawiono w poniżej tabeli. Dodatkowe informacje przedstawiono również w rozdziałach: „Istniejąca praktyka” oraz „Wytyczne postępowania klinicznego”.

Natomiast w załączniku 4.8 przedstawiono aktualny stan finansowania rozpatrywanej interwencji alternatywnej (wskazanych chemioterapii) ze środków publicznych w Polsce.

Tabela 18.
Charakterystyka chemioterapii stanowiącej terapię alternatywną do ocenianej technologii [30, 80, 43]

Chemioterapia (doksorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd)		
Substancja czynna	Nazwa handlowa / podmiot odpowiedzialny	Wskazanie
Fluorouracyl	S-Fluorouracil –Ebewe***/ EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia i leczenie skojarzone raka piersi, jelita grubego, odbytnicy, żołądka i trzustki; Paliatywne leczenie nowotworów złośliwych żołądka i trzustki, które nie mogą być zakwalifikowane do leczenia chirurgicznego lub napromieniania. Również jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego w leczeniu guzów litych: raka gruczołowego okrężnicy, odbytnicy i piersi. Mniej skuteczny w leczeniu nowotworów jajnika, szyjki macicy, wątroby i pęcherza moczowego. Rak przełyku, nowotwory głowy i szyi, rak nerki (wskazania niezarejestrowane w Polsce). W postaci maści: rogowacenie słoneczne i starcze, rak podstawnokomórkowy skóry - postacię pojedyncze lub mnogie o trudno dostępnej lokalizacji (jeśli jest to możliwe, zaleca się leczenie chirurgiczne), choroba Bowena, stany przedrakowe skóry.
	Fluorouracil 1000 medac**/ MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY	
	Fluorouracil 500 medac**/ MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY	
	S-Fluorouracil***/ F.HOFFMANN LA ROCHE LTD, SZWAJCARIA	
	Fluorouracil Accord#/ ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	
Etopozyd	Fluorouracil VP##/ ICN POLFA RZESZÓW S.A., POLSKA	<ul style="list-style-type: none"> W skojarzeniu z innymi cytostatykami w leczeniu I rzutu drobnokomórkowego raka płuca. Nowotwory złośliwe jądra (w skojarzeniu z innymi cytostatykami). Chłoniaki złośliwe i chłoniak Hodgkina.
	Etoposid-Ebewe***/ EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	
	Lastet***/ EURO NIPPON KAYAKU GMBH, NIEMCY	
Doksorubicyna	Vepesid***/ BRISTOL MYERS SQUIBB POLSKA SP. Z O.O., POLSKA	<ul style="list-style-type: none"> Rak piersi, rak jajnika, rak błony śluzowej macicy, drobnokomórkowy rak płuca, rak pęcherza moczowego, rak tarczycy, rak żołądka, rak gruczołu krokowego, rak wątroby, chłoniak Hodgkina, chłoniaki niezłośliwe, ostra białaczka limfoblastyczna, ostra białaczka mieloblastyczna, szpiczak mnogiej, guz Wilmsa, nerwiak zarodkowy współczulny (neuroblastoma), płaskonabłonkowy rak głowy i szyi, nowotwory łite (w tym nowotwory łite tkanek miękkich, mięsaki kościopochodne [osteosarcoma], guz Ewinga, mięsak Kaposiego i inne), rak jądra. Lek zwykle stosuje się w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Dopęcherzowo w powierzchownym raku nieinwazyjnym pęcherza moczowego po elektroresekcji przezcewkowej (TUR) i w profilaktyce nawrotów.
	Adrimedac***/ MEDAC GESELLSCHAFT FUR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY	
	Doxolem***/ LEMERLY S.A. DE C.V., MEKSYK	
	Doxorubicinum Accord**/ ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	
	Rastocin***/ PLIVA KRAKÓW Z.F. S.A., POLSKA	
	Adriblastina PFS**/ PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	
Biorubina***/ INSTYTUT BIOTECHNOL.I ANTYBIOTYK., POLSKA		

Chemioterapia (doksorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd)		
Substancja czynna	Nazwa handlowa / podmiot odpowiedzialny	Wskazanie
Cisplatyna	Caelyx**/ SCHERING-PLOUGH EUROPE, BELGIA	<ul style="list-style-type: none"> Monoterapia i leczenie skojarzone nowotworów jądra i jajnika zaawansowanych lub z przerzutami. Zaawansowany rak pęcherza moczowego, rak szyjki macicy, płaskokomórkowy rak głowy i szyi (leczenie paliatywne), drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca.
	Doxorubicin Ebewe***/ TEVA OPERATIONS SP. Z O.O., POLSKA	
	Doxorubicin medac**/ MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY	
	Myocet**/ ELAN PHARMA INTERNATIONAL LTD, IRLANDIA	
	Xorucin**/ ESP PHARMA LIMITED, WIELKA BRYTANIA	
	Cisplatin -Ebewe***/ EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	
	Cisplatin Teva**/ TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	
	Cisplatinum Accord**/ ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	
	Platamine***/ PHARMACIA ITALIA S.P.A., WŁOCHY	
	Platidiam 10***/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	
Platidiam 25***/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY		
Platidiam 50***/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY		
Karboplatyna	Carbomedac***/ MEDAC GESELLSCHAFT FÜR KLINISCHE SPECIALPRAPARATE MBH, NIEMCY	<ul style="list-style-type: none"> Leczenie zaawansowanego raka jajnika pochodzenia nabłonkowego, zarówno jako lek pierwszego rzutu, jak i w przypadku nieskuteczności innych leków. Drobnokomórkowy rak płuca. Lek stosowany również w innych nowotworach, m.in. płaskonabłonkowym raku głowy i szyi, raku jądra, raku szyjki macicy, guzie Wilmsa, niedrobnokomórkowym raku płuca, nowotworach mózgu (wskazania niezarejestrowane w Polsce).
	Carboplatin Accord**/ ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA	
	Carboplatin Actavis***/ ACTAVIS GROUP PTC EHF, ISLANDIA	
	Carboplatin BMM Pharma***/ BMM PHARMA AB, SZWECJA	

Chemioterapia (doksorubicyna, fluorouracyl, cisplatyna, karboplatyna, etopozyd)		
Substancja czynna	Nazwa handlowa / podmiot odpowiedzialny	Wskazanie
	Carboplatin Pfizer**/ PFIZER EUROPE MA EEIG, WIELKA BRYTANIA	
	Carboplatin Teva 10mg/ml*** / TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA	
	Carboplatin-Ebewe***/ EBEWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA	
	Cycloplatin 150***/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	
	Cycloplatin 200**/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	
	Cycloplatin 450***/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	
	Cycloplatin 50**/ PLIVA LACHEMA A.S. (BRNO), CZECHY	

** Nie zarejestrowane wskazanie

*** Brak danych na temat zarejestrowanego wskazania: leczenie pNET lub guzów trzustki

Zarejestrowane wskazanie „leczenie paliatywne nowotworów złośliwych, zwłaszcza okrężnicy i piersi (...)”

Zarejestrowane wskazanie „leczenie paliatywne nowotworów złośliwych (...), żołądka i trzustki (...)”

Mając na uwadze wytyczne postępowania klinicznego należy zaznaczyć, iż do alternatywnych dla sunitynibu świadczeń opieki zdrowotnej w ramach chemioterapii należy również streptozotocyna.

Streptozotocyna (ATC: L 01 AD 04) – antybiotyk o działaniu cytostatycznym uzyskiwany ze szczepu *Streptomyces griseus*. Jest inhibitorem replikacji DNA wykazującym szczególne powinowactwo do DNA komórek β trzustki. Łącząc się z matrycą DNA degraduje ją. Zastosowanie:

- ze względu na swoje działanie nie jest stosowany jako antybiotyk;
- eksperymentalne wywoływanie cukrzycy u zwierząt (cukrzyca streptozotocynowa);
- leczenie nowotworu wywodzącego się z komórek β trzustki – insulinoma i niektórych innych nowotworów złośliwych. Z działań ubocznych należy zaliczyć nudności i wymioty [87, 88, 89].

Należy podkreślić, iż autorzy przeglądu nie odnaleźli rekomendacji refundacyjnych oraz informacji dotyczących stanu finansowania streptozotocyny w Polsce.

3.1.4. Efekty zdrowotne

Zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych [61] w analizie klinicznej powinny być oceniane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej, tj.: zgony, zachorowania bądź wyleczenia, jakość życia, działania niepożądane. Istotne klinicznie punkty końcowy 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. Oceniane punkty końcowe mają odzwierciedlać wpływ leczenia: przedłużając życie, poprawiając samopoczucie chorego bądź pozwalając żyć bez: powikłań choroby lub jej leczenia. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie efektywności klinicznej 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 zaleceniami opracowanymi podczas *National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor Clinical Trials Planning Meeting* efektywność danej interwencji w leczeniu neuroendokrynnych nowotworów trzustki powinna być oceniana głównie w oparciu o: przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz czas całkowitego przeżycia [68].

Autorzy niniejszego opracowania zdecydowali się na ocenę takich punktów końcowych jak:

- przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*),
- czas całkowitego przeżycia (*overall survival*),
- odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa),
- czas trwania odpowiedzi na leczenie (*duration of response*),

- stabilizacja choroby,
- progresja choroby,
- jakość życia (EORTC QLQ-C30),
- zgony,
- bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).

Decyzję o uznaniu ww. parametrów za punkty końcowe, które zostaną poddane ocenie, podjęto w oparciu o odnalezione doniesienia literaturowe, opinię eksperta medycznego.

3.1.5. Typ badania

Do analizy planowano włączyć badania z randomizacją (typ RCT) charakteryzujące się najwyższą wiarygodnością wewnętrzną.

Dane odnośnie bezpieczeństwa w tym dodatkowego bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej zostaną przedstawione w oparciu o wyniki badań innych niż RCT np. wyniki badań postmarketingowych czy badań obserwacyjnych.

4. ZAŁĄCZNIKI

4.1. Podsumowanie

Tabela 19.
Podsumowanie - schemat PICOS

Populacja	Dorośli pacjenci z nieoperacyjnym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym trzustki (w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami), u których doszło do progresji choroby.
Interwencja	Sunitynib (preparat Sutent®) podawany się doustnie w dawce 37,5 mg raz na dobę w sposób ciągły z posiłkiem lub bez.
Komparatory*	<ul style="list-style-type: none"> ▪ najlepsze leczenie wspomagające⁷ (ang. <i>best supportive care, BSC</i>);
Efekty zdrowotne	Skuteczność
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ przeżycie wolne od progresji choroby (<i>progression-free survival</i>); ▪ czas całkowitego przeżycia (<i>overall survival</i>); ▪ odpowiedź na leczenie (w tym: odpowiedź całkowita, częściowa); ▪ czas trwania odpowiedzi na leczenie (<i>duration of response</i>); ▪ stabilizacja choroby; ▪ progresja choroby; ▪ jakość życia (EORTC QLQ-C30).
	Bezpieczeństwo
	<ul style="list-style-type: none"> ▪ zgony; ▪ bezpieczeństwo (rezygnacje z leczenia, działania niepożądane).
Typ badania	<ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane badanie kliniczne z grupą kontrolną

*Rozpatrywane na etapie tworzenia APD technologie alternatywne dla ocenianej interwencji są również: ewerolimus, analogi somatostatyny (oktreotyd i lanreotyd), analogi somatostatyny znakowane Itrm-90 i Lutetem-177, interferon alfa oraz chemioterapia w skład, której wchodzić mogą takie substancje czynne jak: doksorubicyna, 5-fluorouracyl, cisplatyna lub karboplatyna, etopozyd, streptozotocyna. Jednak biorąc pod uwagę zarejestrowane wskazania, różne drogi podania, brak informacji o refundacji w Polsce w przedmiotowym wskazaniu (dotyczy ewerolimusu i analogów somatostatyny znakowanych Itrm-90 i Lutetem-177) oraz brak badań *head to head* zdecydowano, że jedynym komparatorem dla ocenianej interwencji będzie najlepsze leczenie wspomagające (BSC). A zatem w analizie efektywności klinicznej zostanie uwzględnione tylko BSC.

⁷ Należy jednak podkreślić, iż zgodnie z opinią eksperta medycznego leczenie wspomagające jest bardzo zróżnicowane oraz w dużym stopniu zależy od stanu zdrowia pacjenta (standardem w BSC uznaje się leczenie przeciwbólowe)

4.2. Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów zgodnie z *The National Comprehensive Cancer Network 2010 (NCCN)*

Tabela 20

Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych NCCN

Kategoria	Definicja
1	the recommendation is based on high-level evidence (e.g. randomized controlled trials) and there is uniform NCCN consensus
2A	the recommendation is based on lower-level evidence and there is uniform NCCN consensus
2B	the recommendation is based on lower-level evidence and there is nonuniform NCCN consensus (but no major disagreement).
3	the recommendation is based on any level of evidence but reflects major disagreement

4.3. Skala oceny rekomendacji zgodnie z *Oxford Centre for Evidence-based Medicine's Levels of Evidence (May 2001)*

Grades of recommendations

- A Good scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service substantially outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 1 studies).
- B At least fair scientific evidence suggests that the benefits of the clinical service outweigh the potential risks. Clinicians should discuss the service with eligible patients (consistent level 2 or 3 studies or extrapolations from level 1 studies).
- C At least fair scientific evidence suggests that there are benefits provided by the clinical service, but the balance between benefits and risks are too close for making general recommendations. Clinicians need not offer it unless there are individual considerations (level 4 studies or extrapolations from level 2 or 3 studies).
- D At least fair scientific evidence suggests that the risks of the clinical service outweigh potential benefits. Clinicians should not routinely offer the service to asymptomatic patients (level 5 evidence or troublingly inconsistent or inconclusive studies of any level).
- E Scientific evidence is lacking, of poor quality, or conflicting, such that the risk versus benefit balance cannot be assessed. Clinicians should help patients understand the uncertainty surrounding the clinical service.

4.4. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) [79]

Poniżej w tabeli zawarto informacje odnośnie stopnia i poziomu finansowania refundowanych technologii opcjonalnych w ramach BSC, które zostały uwzględnione w analizie ekonomicznej oraz BIA z wyróżnieniem opcji najtańszej z punktu widzenia pacjenta i najbardziej zbliżonej pod względem dawkowania do zalecanego.

Tabela 21
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (BSC) [79]

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Refundowane preparaty zawierające ketoprofen&									
Ketoprofenum	Bi-Profenid, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 150 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	10,29	14,39	13,17	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	7,81
Ketoprofenum	Febrofen, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	14,01	19,06	17,56	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	10,28
Ketoprofenum	Ketonal, kaps. twarde, 50 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	4,86	7,12	6,59	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	3,83
Ketoprofenum	Ketonal, roztwór do	141.3, Niesteroidowe leki	6,48	9,51	9,51	WWZ	Leczenie	50%	4,76

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 50 mg	przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego					przeciwbólne u chorych na nowotwory		
Ketoprofenum	Ketonal DUO, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, twarde, 150 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	17,06	22,64	19,76	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	12,76
Ketoprofenum	Ketonal forte, tabl. powł., 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	11,39	15,58	13,17	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	9
Ketoprofenum	Ketores, kaps., 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	7,88	10,23	6,15	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	7,16
Ketoprofenum	Ketores, kaps., 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	11,23	14,44	8,78	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	10,05
Ketoprofenum	Ketores, kaps., 200 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	13,93	18,98	17,56	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	10,2
Ketoprofenum	Profenid, czopki, 100 mg	141.2, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doodbytniczego	7,94	9,2	2,47	WWZ	Leczenie przeciwbólne u chorych na nowotwory	50%	7,97

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Ketoprofenum [^]	Profenid, tabl. powł., 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	9,54	13,59	13,17	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	7,01
Ketoprofenum	Profenid, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	10,35	14,26	12,3	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	8,11
Ketoprofenum	Refastin, tabl. powł., 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	11,34	15,52	13,17	WWZ	Leczenie przeciwbólowe u chorych na nowotwory	50%	8,94
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 50 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	3,02	4,51	4,39	WWZ	-	50%	2,32
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, kaps. twarde, 100 mg	141.1, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania doustnego - produkty jednoskładnikowe i skojarzone z inhibitorami pompy protonowej - stałe postacie postacie farmaceutyczne	6,05	8,89	8,78	WWZ	-	50%	4,5
Ketoprofenum	Ketoprofen-SF, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml	141.3, Niesteroidowe leki przeciwzapalne do stosowania pozajelitowego	6,05	9,05	9,05	WWZ	-	50%	4,53

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Refundowane preparaty zawierające tramadol									
Tramadolum	Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,86	45,6	40,37	WWZ	-	30%	17,34
Tramadolum	Adamon SR 100, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35,86	45,6	40,37	Nowotwory złośliwe	-	B	5,23
Tramadolum	Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	52,97	65,91	60,55	WWZ	-	30%	23,53
Tramadolum	Adamon SR 150, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	52,97	65,91	60,55	Nowotwory złośliwe	-	B	5,36
Tramadolum	Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	67,99	83,56	80,73	WWZ	-	30%	27,05
Tramadolum	Adamon SR 200, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	67,99	83,56	80,73	Nowotwory złośliwe	-	B	2,83
Tramadolum	Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,74	24,7	20,18	WWZ	-	30%	10,57
Tramadolum	Adamon SR 50, kaps. o przedłużonym uwalnianiu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	18,74	24,7	20,18	Nowotwory złośliwe	-	B	4,52
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe -	20,48	27,2	24,22	WWZ		30%	10,25

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	20,48	27,2	24,22	Nowotwory złośliwe	-	B	2,98
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,43	75,91	72,66	WWZ	-	30%	25,05
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	61,43	75,91	72,66	Nowotwory złośliwe	-	B	3,25
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,33	25,97	24,22	WWZ	-	30%	9,02
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	19,33	25,97	24,22	Nowotwory złośliwe	-	B	1,75
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	19,05	16,15	WWZ	-	30%	7,75
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	14,04	19,05	16,15	Nowotwory złośliwe	-	B	2,9
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	37,8	48,63	48,44	WWZ	-	30%	14,72

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tramadolum	Noax Uno , tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	37,8	48,63	48,44	Nowotwory złośliwe	-	8	0,19
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	5,56	8,34	8,07	WWZ	-	30%	2,69
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	5,56	8,34	8,07	Nowotwory złośliwe	-	B	0,27
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	17,17	23,66	23,66	WWZ	-	30%	7,1
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	17,17	23,66	23,66	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	28,62	37,85	37,85	WWZ	-	30%	11,36
Tramadolum^	Oratram 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	28,62	37,85	37,85	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	9,18	13,16	12,11	WWZ	-	30%	4,68
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	9,18	13,16	12,11	Nowotwory złośliwe	-	B	1,05

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,32	35,99	35,99	WWZ	-	30%	10,8
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	27,32	35,99	35,99	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	45,36	57,77	57,77	WWZ	-	30%	17,33
Tramadolum	Oratram 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	45,36	57,77	57,77	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	16,15	16,15	WWZ	-	30%	4,85
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	11,34	16,15	16,15	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	34,02	44,58	44,58	WWZ	-	30%	13,37
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	34,02	44,58	44,58	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	56,16	70,9	70,9	WWZ	-	30%	21,27

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tramado-lum	Oratram 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	56,16	70,9	70,9	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Poltram, kaps., 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,84	9,71	8,07	WWZ	-	30%	4,06
Tramadolum	Poltram, kaps., 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,84	9,71	8,07	Nowotwory złośliwe	-	B	1,64
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	11,65	8,47	WWZ	-	30%	5,72
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,37	11,65	8,47	Nowotwory złośliwe	-	B	3,18
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,28	81,34	81,34	WWZ	-	30%	24,4
Tramadolum	Poltram, krople doustne, roztwór, 100 mg/ ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,28	81,34	81,34	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	8,97	8,97	WWZ	-	30%	2,69
Tramadolum	Poltram 100, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	8,97	8,97	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Poltram 50, roztwór	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe -	4,17	5,77	4,49	WWZ	-	30%	2,63

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	do wstrzykiwań, 50 mg/ ml	tramadol - postacie do podawania pozajelitowego							
Tramadolum	Poltram 50, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	5,77	4,49	Nowotwory złośliwe	-	B	1,28
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,95	8,76	8,07	WWZ	-	30%	3,11
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,95	8,76	8,07	Nowotwory złośliwe	-	8	0,69
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,68	24,21	24,21	WWZ decyzji	-	30%	7,26
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,68	24,21	24,21	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,33	42,89	40,37	WWZ	-	30%	14,63
Tramadolum	Poltram Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,33	42,89	40,37	Nowotwory złośliwe	-	8	2,52
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,11	14,16	12,11	WWZ	-	30%	5,68
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania	10,11	14,16	12,11	Nowotwory złośliwe	-	B	2,05

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	uwalnianiu, 150 mg	doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,07	36,8	36,33	WWZ	-	30%	11,37
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,07	36,8	36,33	Nowotwory złośliwe	-	B	0,47
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,43	66,41	60,55	WWZ	-	30%	24,03
Tramadolum	Poltram Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	53,43	66,41	60,55	Nowotwory złośliwe	-	B	5,86
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,53	17,44	16,15	WWZ	-	30%	6,14
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	12,53	17,44	16,15	Nowotwory złośliwe	-	B	1,29
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35	45,63	45,63	WWZ	-	30%	13,69
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	35	45,63	45,63	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Poltram Retard 200,	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe -	60,36	75,41	75,41	WWZ	-	30%	22,62

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne							
Tramadolum	Poltram Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	60,36	75,41	75,41	Nowotwory złośliwe	-	8	0
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,1	11,06	8,07	WWZ	-	30%	5,41
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, kaps. twarde, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	8,1	11,06	8,07	Nowotwory złośliwe	-	8	2,99
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	10,11	13,51	8,47	WWZ	-	30%	7,58
Tramadolum	Tramadol SYNTEZA, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	10,11	13,51	8,47	Nowotwory złośliwe	-	B	5,04
Tramadolum	Tramal, kaps. twarde, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,85	9,73	8,07	WWZ	-	30%	4,08
Tramadolum	Tramal, kaps. twarde, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	6,85	9,73	8,07	Nowotwory złośliwe	-	B	1,66
Tramadolum	Tramal, czopki, 100 mg	153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doodbytniczego	5,16	7,67	7,67	WWZ	-	30%	2,3
Tramadolum	Tramal, czopki, 100	153.1, Opioidowe leki przeciwbólowe -	5,16	7,67	7,67	Nowotwory	-	8	0

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	mg	tramadol - postacie do podawania doodbytniczego				złotliwe			
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	5,77	4,49	WWZ	-	30%	2,63
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	4,17	5,77	4,49	Nowotwory złotliwe	-	B	1,28
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	8,97	8,97	WWZ	-	30%	2,69
Tramadolum	Tramal, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	153.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania pozajelitowego	6,08	8,97	8,97	Nowotwory złotliwe	-	8	0
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,38	11,66	8,47	WWZ	-	30%	5,73
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	8,38	11,66	8,47	Nowotwory złotliwe	-	B	3,19
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,29	81,35	81,34	WWZ	-	30%	24,41
Tramadolum	Tramal, krople doustne, 100 mg/ml	153.4, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne	65,29	81,35	81,34	Nowotwory złotliwe	-	B	0,01
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	5,96	8,77	8,07	WWZ	-	30%	3,12
Tramadolum	Tramal Retard 100,	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe -	5,96	8,77	8,07	Nowotwory	-	8	0,7

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne				złośliwe			
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,69	24,22	24,22	WWZ	-	30%	7,27
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	17,69	24,22	24,22	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,34	42,9	40,37	WWZ	-	30%	14,64
Tramadolum	Tramal Retard 100, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	33,34	42,9	40,37	Nowotwory złośliwe	-	B	2,53
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,12	14,17	12,11	WWZ	-	30%	5,69
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	10,12	14,17	12,11	Nowotwory złośliwe	-	B	2,06
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,08	36,81	36,33	WWZ	-	30%	11,38
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postacie do podawania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne	28,08	36,81	36,33	Nowotwory złośliwe	-	B	0,48

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	53,44	66,41	60,55	WWZ	-	30%	24,03
Tramadolum	Tramal Retard 150, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 150 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	53,44	66,41	60,55	Nowotwory złośliwe	-	B	5,86
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	12,54	17,45	16,15	WWZ	-	30%	6,15
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	12,54	17,45	16,15	Nowotwory złośliwe	-	B	1,3
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	35,01	45,64	45,64	WWZ	-	30%	13,69
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	35,01	45,64	45,64	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	60,37	75,41	75,41	WWZ	-	30%	22,62
Tramadolum	Tramal Retard 200, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	60,37	75,41	75,41	Nowotwory złośliwe	-	8	0
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	3,18	4,67	4,04	WWZ	-	30%	1,84

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	3,18	4,67	4,04	Nowotwory złośliwe	-	B	0,63
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	8,75	12,71	12,11	WWZ	-	30%	4,23
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	8,75	12,71	12,11	Nowotwory złośliwe	-	B	0,6
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	14,58	20,25	20,18	WWZ	-	30%	6,12
Tramadolum	Tramal Retard 50, tabl. powł. o przedłużonym działaniu, 50 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	14,58	20,25	20,18	Nowotwory złośliwe	-	B	0,07
Tramadolum	Tramundin, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	23,76	30,71	24,22	WWZ	-	30%	13,76
Tramadolum	Tramundin, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	153.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - tramadol - postaci do podawania doustnego - stałe postaci farmaceutyczne	23,76	30,71	24,22	Nowotwory złośliwe	-	B	6,49
Refundowane preparaty zawierające morfina&#									
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	9,9	12,79	6,68	Nowotwory złośliwe	-	B	6,11
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego -	9,9	12,79	6,68	Neuralgia popółpaśca	-	R	9,31

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	uwalnianiu, 10 mg	postacie o przedłużonym uwalnianiu				wa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia			
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	14,04	19,92	19,92	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	14,04	19,92	19,92	Neuralgia popopięsowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	3,2
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	35,33	35,33	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	25,92	35,33	35,33	Neuralgia popopięsowa przewlekła,	-	R	3,2

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
						Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia			
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	52,92	66,79	66,79	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	Doltard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	52,92	66,79	66,79	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	3,2
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	149.2, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	13,96	8,38	Nowotwory złośliwe	-	B	5,58
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	149.2, Opioidowe leki przeciwbólne - morfina do podawania pozajelitowego	10,8	13,96	8,38	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach	-	R	8,78

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	16,75	16,75	h na dzień wydania decyzji Nowotwory złośliwe	-	8	0
Morphinum	Morphini sulfas WZF, roztwór do wstrzykiwań, 20 mg/ml	149.2, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania pozajelitowego	11,88	16,75	16,75	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	-	R	3,2
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	28,08	34,94	20,04	Nowotwory złośliwe	-	8	14,9
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	28,08	34,94	20,04	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	-	R	18,1
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postacie o przedłużonym uwalnianiu	50,76	63,91	60,11	Nowotwory złośliwe	-	B	3,8

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	uwalnianiu, 30 mg								
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	50,76	63,91	60,11	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	7
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	109,62	130,88	120,22	Nowotwory złośliwe	-	B	10,66
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	109,62	130,88	120,22	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	14,5
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	172,8	201,64	200,37	Nowotwory złośliwe	-	B	1,27

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
	uwalnianiu, 100 mg								
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	172,8	201,64	200,37	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	-	R	7,67
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	334,8	379,23	379,23	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	MST Continus, tabl. powł. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	334,8	379,23	379,23	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	-	R	12,8
Morphinum	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym	64,8	80,77	80,77	Nowotwory złośliwe	-	B	0

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryacyjnych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
		uwalnianiu							
Morphinum	Sevredol, tabl. powł., 20 mg	149.3, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o niemodyfikowanym uwalnianiu	64,8	80,77	80,77	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	-	R	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	16,2	20,38	10,02	Nowotwory złośliwe	-	B	10,36
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 10 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	16,2	20,38	10,02	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kausalgia	-	R	13,56
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	19,44	27,12	27,12	Nowotwory złośliwe	-	B	0

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 30 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	19,44	27,12	27,12	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	-	R	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	30,67	42,42	42,42	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 60 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	30,67	42,42	42,42	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulalgia	-	R	3,2
Morphinum^	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	56,16	72,84	72,84	Nowotwory złośliwe	-	B	0

Substancja aktywna	Nazwa, postać i dawka leku	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją*	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 100 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	56,16	72,84	72,84	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	3,2
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	90,72	113,82	113,82	Nowotwory złośliwe	-	B	0
Morphinum	Vendal retard, tabl. powł. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	149.1, Opioidowe leki przeciwbólowe - morfina do podawania doustnego - postaci o przedłużonym uwalnianiu	90,72	113,82	113,82	Neuralgia popółpaścowa przewlekła, Wielobjawowy miejscowy zespół bólowy typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II - kaulgalgia	-	R	6,4

* na podstawie decyzji wchodzących w życie z dniem 01.03.2012r. Termin obowiązywania decyzji wynosi 2 lata;

^ opcja terapeutyczna najtańsza z perspektywy pacjenta oraz o najbardziej zbliżonym dawkowaniu do zalecanego. Preparat został wykorzystane w analizie ekonomicznej.

& A 1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym

A 1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrowanych

NLPZ – niesteroidowe leki przeciwzapalne; IPP – inhibitory pompy protonowej; OLP – opioidowe leki przeciwbólowe; WWZ – we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach; PNP – przewlekła neuralgia popółpaścowa; WMZB - wieloobjawowy miejscowy zespół bólowy: typu I - odruchowa dystrofia współczulna oraz typu II – kaulalgia; LP – leczenie przeciwbólowe; B – bezpłatny; R – ryczałt.

4.5. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (ewerolimus) [79, 43]

Tabela 22
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (ewerolimus) [79, 43]

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	Poziom odpłatności
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Certican, tabl., 0,5 mg	60 tabl.	135.2, Leki przeciwno wotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	853,2	912,92	948,25	948,25	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Certican, tabl., 0,25 mg	60 tabl.	135.2, Leki przeciwno wotworowe i immunomodulujące - leki	426,58	456,44	480,35	474,13	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądź szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		immunosu presyjne - ewerolimus							
Certican, tabl., 0,75 mg	60 tabl.	135,2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosu presyjne - ewerolimus	1280,03	1369,63	1415,25	1415,25	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych^									
Certican, tabl., 0,5 mg	60 tabl.	135,2, Lek przeciwnowotworowy i immunomodulujące - leki immunosu presyjne - ewerolimus	853,2	912,92	948,25	948,25	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
Certican, tabl., 0,25 mg	60 tabl.	135,2, Lek przeciwnowotworowy i	426,58	456,44	480,35	474,13	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądź szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus							
Certican, tabl., 0,75 mg	60 tabl.	135.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - ewerolimus	1280,03	1369,63	1415,25	1415,25	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego o bądz szpiku	Stan po przeszczepie narządu unaczynionego bądz szpiku - u dzieci do 18 roku życia; Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek	ryczałt
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego									
Afinitor, tabl. 5 mg	30 tabl.	1086.0, Ewerolimus	12088,44	12934,63	-	12934,63	B.10.**	-	bezpłatne
Afinitor, tabl. 10 mg	30 tabl.	1086.0, Ewerolimus	16159,18	17290,32	-	17290,32	B.10.**	-	bezpłatne
Nie refundowane preparaty*^									
Certican, tabletki 0,75 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Certican, tabletki do	60 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
sporządzania zawiesiny doustnej 0,25mg									
Certican, tabletki 1 mg	60 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Certican, tabletki 0,5 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Certican, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej 0,1mg	60 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Certican, tabletki 0,25 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Votubia, tabletki 2,5 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Votubia, tabletki 0,01 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Votubia, tabletki 5 mg	100 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Votubia, tabletki 0,01mg	30 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-
Votubia, tabletki 5 mg	30 tabl.	-	-	-	-	-	-	-	-

*Inne preparaty zawierające ocenianą substancję czynną, dostępne na stronie Ministerstwa Zdrowia (informator o lekach), nieuwzględnione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (dostępne w dniu 03.12.2012 roku).

** Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji

^ Zawierające ewerolimus jako substancję aktywną takie jak Certican® oraz Votubia® nie są zarejestrowane w leczeniu nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki, u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

4.6. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (analogi somatostatyny) [79, 43]

Tabela 23

Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (analogi somatostatyny) [79, 43]

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
(1) Oktreotyd									
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	37,8	40,45	50,72	50,72	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu -	48,6	52	66,28	66,28	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
		oktreotyd							
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	6480	6933,6	7048,77	7048,77	Akromegalia	-	ryczałt
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	4320	4622,4	4708,68	4699,18	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	2160	2311,2	2368,59	2349,59	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych									
Sandostatin,	5 amp.a 1 ml	79.1,	37,8	40,45	50,72	50,72	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml		Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd						występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	48,6	52	66,28	66,28	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd	4320	4622,4	4708,68	4699,18	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	79.1, Hormony przysadki i podwzgórze -	2160	2311,2	2368,59	2349,59	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
mg		Inhibitory hormonu wzrostu - oktreotyd						życia	
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp. a 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	37,8	40,45	-	40,45	C.45.***	-	bezpłatne
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp. a 1 ml	1026.0, analogi somatostatyny	48,6	52	-	52	C.45.***	-	bezpłatne
Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5608,13	-	5608,13	C.45.***	-	bezpłatne
Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	3763,04	4026,45	-	4026,45	C.45.***	-	bezpłatne
Sandostatin LAR, Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	2306,88	2468,36	-	2468,36	C.45.***	-	bezpłatne

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Nie refundowane preparaty*									
Sandostatín, roztwór do wstrzyknięć, 0,2 mg/ml	1 fiol.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Octrin, roztwór do wstrzyknięć 0,1 mg/ml	5 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Octrin, roztwór do wstrzyknięć 0,05 mg/ml	5 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Octrin, roztwór do wstrzyknięć 0,2 mg/ml	5 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Octrin, roztwór do wstrzyknięć 0,5 mg/ml	5 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,05 mg/ml	30 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,5 mg/ml	6 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,1 mg/ml	6 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,1 mg/ml	5 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,1 mg/ml	30 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,5 mg/ml	5 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,05 mg/ml	6 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,5 mg/ml	30 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
Siroctid, roztwór do wstrzyknięć 0,05 mg/ml	5 amp.-strz.	-	-	-	-	-	-	-	-
(2) Lanreotyd									
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz	79.0, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu	2703,73	2892,99	2951,68	2459,9	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90	1 amp.-strz	79.0, Hormony przysadki i	3604,62	3856,94	3930,73	3689,84	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego, specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
mg		podwzgorza - inhibitory hormonu wzrostu						insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz.a 0,5 ml	79,0, Hormony przysadki i podwzgorza - inhibitory hormonu wzrostu	4514,86	4830,9	4919,79	4919,79	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
A1a. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestryjnych									
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz	79,0, Hormony przysadki i podwzgorza - inhibitory hormonu wzrostu	2703,73	2892,99	2951,68	2459,9	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz	79,0, Hormony przysadki i podwzgorza - inhibitory hormonu wzrostu	3604,62	3856,94	3930,73	3689,84	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz. a 0,5 ml	79.0, Hormony przysadki i podwzgórze - inhibitory hormonu wzrostu	4514,86	4830,9	4919,79	4919,79	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynnych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	1026.0, analogi somatostatyny	2703,73	2892,99	0	2892,99	C.37. ***	0	bezpłatne
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	1026.0, analogi somatostatyny	3604,62	3856,94	0	3856,94	C.37. ***	0	bezpłatne
Somatuline Autogel, roztwór do wstrzykiwań, 120 mg	1 amp.-strz a 0,5 ml	1026.0, analogi somatostatyny	4514,86	4830,9	0	4830,9	C.37. ***	0	bezpłatne
SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	1026.0, analogi somatostatyny	2148,12	2298,49	0	1727,85	C.37. ***	0	bezpłatne

*Inne preparaty zawierające ocenianą substancję czynną, dostępne na stronie Ministerstwa Zdrowia (informator o lekach), nieuwzględnione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (dostępne w dniu 03.12.2012 roku).

***Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)

4.7. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (interferon alfa) [79, 43]

Tabela 24
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (interferon alfa) [79, 43]

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
(1) Interferon alfa									
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego									
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	105,84	113,25	113,25	B.2.; B.1.**	bezpłatne	0	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	211,68	226,5	226,5	B.2.; B.1.**	bezpłatne	0	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Alfaferone, roztwór do	1 amp. a 1 ml	1024.1,	105,84	113,25	113,25	C.32.***	bezpłatne	0	Alfaferone,

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowanie	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.		interferonum alfa							roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	1024.1, interferonum alfa	211,68	226,5	226,5	C.32.***	bezpłatne	0	Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml
Nie refundowane preparaty*									
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1 000 000 I.U.	1 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Wellferon 10 M.U. LZ, iniekcja 1 ml	1 amp. a 1 ml	-	-	-	-	-	-	-	-

*Inne preparaty zawierające ocenianą substancję czynną, dostępne na stronie Ministerstwa Zdrowia (informator o lekach), nieuwzględnione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (dostępne w dniu 03.12.2012 roku)

** Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji

***Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)

4.8. Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (chemioterapia) [79, 43]

Tabela 25
Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (chemioterapia) [79, 43]

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
(2) Fluorouracyl									
A1. Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 20 ml	122.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - fluorouracyl do stosowania pozajelitowego	14,57	15,59	20,21	20,21	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. po 10 ml	122.0, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulatory - fluorouracyl do stosowania pozajelitowego	7,56	8,09	10,93	10,11	Nowotwory złośliwe	-	bezpłatny
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem									

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
klinicznym									
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,36	77,43	bd	77,43	C.26.***	-	bezpłatne
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 10 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,59	bd	15,59	C.26.***	-	bezpłatne
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,48	bd	19,48	C.26.***	-	bezpłatne
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,59	bd	15,59	C.26.***	-	bezpłatne
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	1018.0, Fluorouracilum	7,56	8,09	bd	8,09	C.26.***	-	bezpłatne
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	5 amp. a 5 ml	1018.0, Fluorouracilum	72,85	77,95	bd	77,95	C.26.***	-	bezpłatne
Nie refundowane preparaty*									
5-Fluorouracil, iniekcja, 0,25 g/5ml	10 amp.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
5-Fluorouracil -Ebewe, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
5-Fluorouracil -Ebewe, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	5 amp.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
5-Fluorouracil -Ebewe, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 1 g/20ml	10 fiol.a 20ml	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,5 g/10ml	10 fiol.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 5 g/100ml	10 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 20ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	1 fiol.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Fluorouracil VP, roztwór do wstrzyknięć i infuzji, 0,05 g/ml	5 fiol.a 5 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
(3) Etopozyd									
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	1016.0, Etoposidum	15,12	16,18	-	11,56	C.24.***	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	1016.0, Etoposidum	21,6	23,11	-	23,11	C.24.***	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	1016.0, Etoposidum	43,2	46,22	-	46,22	C.24.***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	1016.0, Etoposidum	86,4	92,45	-	92,45	C.24. ***	bezpłatne	0
Nie refundowane preparaty*									
Lastet, roztwór do infuzji, 0,1 g/5ml	10 amp.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Lastet, kapsułki 0,1g	10 kaps.	-	-	-	-	-	-	-	-
Lastet, kapsułki 0,025g	40 kaps.	-	-	-	-	-	-	-	-
Lastet, kapsułki 0,05g	20 kaps.	-	-	-	-	-	-	-	-
Vepesid, kapsułki 0,1g	10 kaps. (butel.)	-	-	-	-	-	-	-	-
Vepesid, kapsułki 0,1g	10 kaps. (blister)	-	-	-	-	-	-	-	-
(4) Dokсорubicyna									
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,7	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	36,72	39,29	-	39,29	C.20. ***	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,7	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do	1 fiol.liof.	1014.1,	36,72	39,29	-	39,29	C.20. ***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wstrzykiwań, 50 mg		Doxorubicinum							
BIORUBINA , proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol. a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,59	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
BIORUBINA, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol. a 36 ml	1014.1, Doxorubicinum	37,8	40,45	-	40,45	C.20. ***	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,59	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	34,56	36,98	-	36,98	C.20. ***	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1964,52	-	1964,52	C.22. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,64	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	43,2	46,22	-	46,22	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	1014.1, Doxorubicinum	86,4	92,45	-	92,45	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	172,8	184,9	-	184,9	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do	1 fiol. a 5 ml	1014.1,	16,09	17,22	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
infuzji, 2 mg/ml		Doxorubicinum							
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1014.1, Doxorubicinum	30,24	32,36	-	18,49	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	1014.1, Doxorubicinum	38,88	41,6	-	41,6	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 75 ml	1014.1, Doxorubicinum	103,68	110,94	-	110,94	C.20. ***	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1014.1, Doxorubicinum	138,24	147,92	-	147,92	C.20. ***	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzenia koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzenia koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4598,13	-	4598,13	C.21. ***	bezpłatne	0
Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	1014.1, Doxorubicinum	24,06	25,74	-	9,25	C.20. ***	bezpłatne	0
Xorucin, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.	1014.1, Doxorubicinum	95,25	101,92	-	46,23	C.20. ***	bezpłatnie	0
Nie refundowane preparaty*									
Doxorubicine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 2 mg/ml	1 fiol. a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Doxorubicine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 2 mg/ml	1 fiol.a 25ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Doxorubicine Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 2 mg/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
(5) Cisplatyna									
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01g/20 ml	1 fiol. a 20 ml	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,66	-	9,66	C.11.***	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,025g/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	21,6	23,11	-	23,11	C.11.***	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,05g /100ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	37,8	40,45	-	40,45	C.11.***	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,24	-	9,24	C.11.***	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,98	-	36,98	C.11.***	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	1008.0, Cisplatinum	67,5	72,23	-	72,23	C.11.***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Nie refundowane preparaty*									
Cisplatin AP, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 1 mg/ml	1 fiol.a 50ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin AP, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego, 1 mg/ml	1 fiol.a 20ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin AP, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin AP, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
CisplatinTeva , koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,5 mg/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
CisplatinTeva , koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 50ml	-	-	-	-	-	-	-	-
CisplatinTeva , koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,5 mg/ml	1 fiol.a 50ml	-	-	-	-	-	-	-	-
CisplatinTeva , koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,5 mg/ml	1 fiol.a 20ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
Cisplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 50ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 10ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cisplatin Accord, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 1 mg/ml	1 fiol.a 25ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Platamine, iniekcja 0,01g	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Platidiam 10 , koncentrat do wlewów dożylnych 0,01g/20 ml	10 fil.	-	-	-	-	-	-	-	-
Platidiam 10 , koncentrat do wlewów dożylnych 0,01g/20 ml	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Platidiam 25 , koncentrat do wlewów dożylnych 0,025 g/50ml	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Platidiam 25 , koncentrat do wlewów dożylnych 0,025 g/50ml	5 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Platidiam 50 , koncentrat do wlewów dożylnych 0,05 g/100ml	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
(6) Karboplatyna									
C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym									
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji,	1 fiol. a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	22,68	24,27	-	20,8	C.6.***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
50 mg									
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	58,32	62,4	-	62,4	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	168,48	180,27	-	180,27	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol. a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	194,4	208,01	-	208,01	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 100 ml	1005.0, Carboplatinum	270	288,9	-	288,9	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	1005.0, Carboplatinum	172,8	184,9	-	184,9	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	19,44	20,8	-	20,8	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	1005.0, Carboplatinum	43,2	46,22	-	46,22	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 60 ml	1005.0, Carboplatinum	216	231,12	-	231,12	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,58	-	20,8	C.6. ***	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do	1 fiol. a 15 ml	1005.0,	41,91	44,84	-	44,84	C.6. ***	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wstrzykiwań, 10 mg/ml		Carboplatinum							
Nie refundowane preparaty*									
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 15 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 5 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 60 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin BMM Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin BMM Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 60 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin BMM Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 15 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin BMM Pharma, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,01 g/ml	1 fiol. a 5 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Teva 10mg/ml, koncentrat do sporządzania	1 fiol. a 5 ml	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowa	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
roztworu infuzyjnego, 0,01 g/ml									
Carboplatin Teva 10mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu infuzyjnego, 0,01 g/ml	1 fiol. a 15 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Teva 10mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu infuzyjnego, 0,01 g/ml	1 fiol. a 45 ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,01 g/ml	1 fiol.a 60ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,01 g/ml	1 fiol.a 45ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,01 g/ml	1 fiol.a 100ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,01 g/ml	1 fiol. a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carbomedac, koncentrat do sporządzenia roztworu infuzyjnego 0,01 g/ml	1 fiol.a 15ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzyknięć 0,01 g/ml	1 fiol.a 45ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 150, roztwór do infuzji 0,15 g/15ml	1 fiol	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 200, proszek do przygotowania roztworu do	5 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-

Nazwa, postać i dawka leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego albo wyrobu medycznego	Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	Poziom odpłatności
wstrzyknięć 0,2 g									
Cycloplatin 200, proszek do przygotowania roztworu do wstrzyknięć 0,2 g	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 450, roztwór do infuzji 0,45 g/45ml	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 50, roztwór do infuzji 0,05 g/5ml	1 fiol.a 5ml	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 50, roztwór do infuzji 0,05 g/5ml	1 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-
Cycloplatin 50, roztwór do infuzji 0,05 g/5ml	10 fiol.	-	-	-	-	-	-	-	-

*Inne preparaty zawierające ocenianą substancję czynną, dostępne na stronie Ministerstwa Zdrowia (informator o lekach), nieuwzględnione w obwieszczeniu Ministra Zdrowia z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r. (dostępne w dniu 03.12.2012 roku)

** Oznaczenie załącznika zawierającego opis programu lekowego określającego zakres refundacji

***Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10)

5. SPIS TABEL

Tabela 1. Klasyfikacja WHO z 2010 r. dotycząca nowotworów neuroendokrynnych przewodu pokarmowego [13, 14]	14
Tabela 2 Kryteria oceny mikroskopowej guzów trzustki według klasyfikacji WHO i wytycznych ENETS [6, 7, 9, 15]	15
Tabela 3. Objawy hipoglikemii [7].....	17
Tabela 4. Klasyfikacja TNM [19]	19
Tabela 5. Ocena stopnia klinicznego zaawansowania pNET [19]	20
Tabela 6. System klasyfikacji stopnia zróżnicowania histologicznego nowotworów trzustki (cecha G) [19]	21
Tabela 7. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości pNET (<i>grading</i> , cecha G) [6, 7].....	21
Tabela 8. Podział chorych z pNET na trzy grupy prognostyczne wraz z proponowanymi formami leczenia [6, 3].....	33
Tabela 9. Przegląd zagranicznych wytycznych postępowania klinicznego dla populacji pacjentów z nieoperacyjnymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki* (pNET)	37
Tabela 10. Stosowanie preparatu Sutent® dla wybranych subpopulacji.....	42
Tabela 11. Podstawowe informacje rejestracyjne dla preparatu Sutent® [1]	43
Tabela 12. Rekomendacje refundacyjne dotyczące preparatu Sutent® w leczeniu pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki	45
Tabela 13 Preparaty zawierające sunitynib (grupa limitowa: 1079.0 Sunitynib)	48
Tabela 14 Oceniana interwencja oraz technologie dla niej alternatywne wg statusu rejestracyjnego oraz dostępności w Polsce w leczeniu wysoko zróżnicowanych pNET [79, 80]	51
Tabela 15. Podstawowe informacje rejestracyjne dla leku Afinitor® [81]	56
Tabela 16. Charakterystyka analogów somatostatyny będących potencjalnymi komparatorami dla sunitynibu [30, 80, 43]	57
Tabela 17. Charakterystyka interferonu alfa będącego potencjalnym komparatorem dla sunitynibu [30, 80, 43]	59
Tabela 18. Charakterystyka chemioterapii stanowiącej terapię alternatywną do ocenianej technologii [30, 80, 43]	60
Tabela 19. Podsumowanie - schemat PICOS.....	65
Tabela 20 Skala oceny rekomendacji oraz klasyfikacji poziomu dowodów wg wytycznych NCCN.....	66
Tabela 21 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce w ramach najlepszego leczenia wspomagającego (B5C) [79]	67
Tabela 22 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (ewerolimus) [79, 43]	90
Tabela 23 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (analogi somatostatyny) [79, 43].....	94
Tabela 24 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (interferon alfa) [79, 43].....	102
Tabela 25 Aktualny stan finansowania technologii opcjonalnych ze środków publicznych w Polsce (chemioterapia) [79, 43].....	104

6. SPIS ILUSTRACJI

Rysunek 1. Podział guzów neuroendokrynych trzustki wraz z ich przybliżoną częstością występowania [6].....	13
Rysunek 2. Diagnostyka różnicowa hipoglikemii [2]	22
Rysunek 3. Etapy diagnostyki <i>gastrinomy</i> opracowane na podstawie [7, 2].....	23
Rysunek 4. Metody diagnostyki poszczególnych typów pNET [7, 4].	26
Rysunek 5. Zasady postępowania chirurgicznego w przypadku pNET [7]	28
Rysunek 6. Lokalizacja pNET a radykalne leczenie [7]	29
Rysunek 7. Trójstopniowa drabina analgetyczna [63].....	53

7. PIŚMIENNICTWO

1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® [data ostatniej aktualizacji: 16-03-2012 r].
2. Szczeklik A. Choroby wewnętrzne (książka). Artykuł: Jarzab B., Krzyżanowska-Świniarska B., Płaczekiewicz-Jankowska E. Rozdział: „Choroby rozproszonego układu wewnątrzwydzielniczego” s. 1253-1264. Wyd. Medycyna Praktyczna, Kraków 2011.
3. Kos-Kudła B. Guzy neuroendokryne układu pokarmowego. Via Medica. Gdańsk 2010.
4. Szczelbłowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. Pol Merk Lek 2007; XXII, 131: 437-441.
5. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. Cancer Metastasis Rev. 2011 Mar; 30 Suppl 1:3-7.
6. Rosiek V, Kos-Kudła B. Zasady postępowania w guzach neuroendokrynych trzustki. Gastroenterologia Praktyczna 2010; 6: 28-34.
7. Kos-Kudła B, Bolanowski M, Hubalewska-Dydejczyk A, Krzekowski M, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Lampe P, Sworczak K, oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Guzy endokryne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). Endokrynol Pol 2008; 59 (1): 68-86.
8. Kula Z, Domanowska E, Słupski M, Pietrzak T, Marszałek A. Guz neuroendokryny trzustki – opis przypadku. Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (4): 215-220.
9. Jarzab B, Hankiewicz-Junak D. Guzy neuroendokryne część I i II – Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych. Medycyna Praktyczna: Onkologia 2009.
10. Valle J, Niccoli P, Raoul J-L, Bang Y-J, Borbath I, Van Cutsem E, Sandin R, Lu D, Patyna S, Raymond E. Updated overall survival from a phase III study of sunitinib vs. placebo in patients with advanced, unresectable pancreatic neuroendocrine tumor. Poster, presented at the 2011 European Multidisciplinary cancer congress, Stockholm, Sweden, September 23-27 2011.
11. Oberstein PE, Saif MW. Novel agents in the treatment of unresectable neuroendocrine tumors. JOP. J Pancreas (Online) 2011; 12 (4): 358-361.
12. Jeziorski K G, Szablowski A W. Nowotwory złośliwe górnego odcinka układu pokarmowego i jelita cienkiego. Onkologia kliniczna tom II. Pod redakcją Macieja Krzakowskiego Warszawa 2006 pod patronatem PTOK; pp.867-872.
13. The WHO Update on classification, staging, and prognosis_2010
14. Klimstra DS., Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors. A review of nomenclature, grading, and staging systems. Nanets Guidelines, Pancreas 2010; 39:707- 712.
15. Jarzab B, Herman K, Krzakowski M, Olszewski W. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Polska Unia Onkologii 2009; pp. 128-136.
16. Krzakowski M, Herman K, Jarzab B, Olszewski W. Nowotwory endokryne; pp. 216-223
http://www.puo.pl/pdf/nowodwory_endokryne.pdf

17. Falconi M, Bartsch DK, Eriksson B, Kloppel G, Lopez JM, O'Connor JM, Salazar R, Taal BG, Vullierme MP, O'Toole D, All Rother Barcelona Consensus Conference participants. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms of the Digestive System: Well-differentiated pancreatic non-functioning tumors. *Neuroendocrinology*. 2012; 95: 120-134.
18. Ramage JK, Davies AHG, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. *Gut*. 2005. Iv1-iv16. Doi:10.1136/gut.2004.053314.
19. Wysocka J, Kruszyna T, Komorowski A, Wysocki WM. Nowotwory części zewnątrz- i wewnątrzwydzielniczej trzustki. Nowa klasyfikacja TNM (2010 r.). *Medycyna Praktyczna Chirurgia 2011/03, Medycyna Praktyczna Onkologia 2011/02*.
20. European Medicines Agency. Committee for medicinal products for human use (CHMP) Summary of opinion (post authorisation) Sutent sunitinib. EMA/655737/2010. 21 October 2010. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion/human/000687/WC500098352.pdf
21. (Reuters) - A U.S. advisory panel backed cancer drugs by Pfizer Inc and Novartis AG for treating a rare kind of pancreatic cancer that has few treatment options. Silver Spring, Maryland 2011. http://www.reuters.com/article/2011/04/12/us-novartis-pfizer-idUSTRE73B7X320110412?feedType=RSS&feedName=healthNews&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+reuters%2FhealthNews+%28News+%2F+US+%2F+Health+News%29.
22. FDA_approval_Sutent_maj_2011
23. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut*. 2012; 61: 6-32.
24. Plockinger U, de Herder W W and Wiedenmann B. ENETS Guidelines. Consensus guidelines for the standard of care for patients with digestive neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 155-234.
http://www.enets.org/guidelines_tnm_classifications.html&OPEN=menu,14
25. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine Tumors 2010. www.nccn.org
26. Janson ET, Sørbye H, Welin S, Federspiel B, Grønbaek H, Hellman P, Mathisen O, Mortensen J, Sundin A, Thiis-Evensen E, Välimäki MJ, Oberg K, Knigge U. Nordic Guidelines 2010 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Acta Oncol*. 2010 Aug;49(6):740-56.
27. Öberg K, Akerström G, Rindi G, Jelic S; ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:v223-7.
28. Kulke MH, Anthony LB, Bushnell DL, de Herder WW, Goldsmith SJ, Klimstra DS, Marx SJ, Pasiëka JL, Pommier RF, Yao JC and Jensen RT. NANETS Treatment Guidelines. Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Pancreas* 2010; 39: 735-752.
29. Auernhammer CJ, Goke B. Therapeutic strategies for advanced neuroendocrine carcinomas of jejunum/ileum and pancreatic origin. *Gut* 2011. doi: 10.1136/gut.2009.204453 [Epub ahead of print].
30. <http://indeks.mp.pl/>
31. <http://www.aotm.gov.pl>
32. <http://www.nice.org.uk>
33. <http://www.pharmac.govt.nz/PTAC>

34. <http://www.scottishmedicines.org.uk>
35. <http://www.health.gov.au>
36. <http://www.cadth.ca>
37. <http://www.has-sante.fr>
38. <http://www.cbg-meb.nl/cbg/nl>
39. Rekomendacja SMC nr_698/11_kwiecień2011_Szkocja
40. Rekomendacja HAS_21_wrzesień_2011_Francja
41. Rekomendacja CBG MEB_październik2010_Holandia
42. Rekomendacja PBAC_lipiec_2011_Australia
43. <http://www.bil.aptek.pl>
44. <http://www.pharmac.govt.nz/patients/Schedule>
45. <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
46. <http://www.tlv.se/beslut/sok/lakemedel/>
47. <http://www.medicinpriser.dk/Default.aspx?lng=2>
48. <http://www.cvz.nl/>
49. http://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication?kieli=en
50. <http://ch.oddb.org/en/gcc/home/>
51. <http://www.cbip.be/ggr/index.cfm?ggrWelk=MAIN>
52. <http://www.agenziafarmaco.it/en/>
53. <http://www.msps.es/profesionales/farmacia/frmNomenclator.jsp>
54. Refundacja_Holandia_Sutent12,5mg
55. Refundacja_Holandia_Sutent25mg
56. Refundacja_Finlandia_Sutent_cz1
57. Refundacja_Finlandia_Sutent_cz2
58. Refundacja_Szwajcaria_Sutent_cz1
59. Refundacja_Szwajcaria_Sutent_cz2
60. Refundacja_Hiszpania_Sutent12,5mg
61. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Kraków-Warszawa: kwiecień 2009.
62. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 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.
63. Hilgier M. *Leczenie bólu w chorobie nowotworowej*. Przew Lek 2006; 4: 36-49.

64. Ciałkowska-Rysz A, Leppert W. *Medycyna paliatywna. Onkologia*. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Red. Kordek R, Jassem J, Krzakowski M, Jeziorski A. Wydawnictwo Via Medica, wyd. II popr. i uzupeł. 2004: s.87-96.
65. ATC/DDD Index 2010. *WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/)
66. Medycyna Praktyczna (<http://indeks.mp.pl/desc.php?id=3706>)
67. Saif MW. Pancreatic Neoplasm in 2011: An Update. *JOP. J Pancreas (Online)* 2011; 12 (4):316-321.
68. Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, Fisher G, Jaffe D, Haller DG, Ellis LM, Benedetti JK, Bergsland EK, Hobday TJ, Van Cutsem E, Pingpank J, Oberg K, Cohen SJ, Posner MC, Yao JC. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 1;29(7):934-43.
69. <http://www.wales.nhs.uk/>
70. <http://www.pcodr.ca/>
71. Kulke MH, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines In Oncology (NCCN Guidelines®) Neuroendocrine Tumors. Version 1.2012.
72. Jensen RT. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes, *Neuroendocrinology* 2012;95:98-119.
73. Marianne Pavel et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Liver and Other Distant Metastases from Neuroendocrine Neoplasms of Foregut, Midgut, Hindgut, and Unknown Primary. *Neuroendocrinology* 2012;95:157-176.
74. Klimstra DS., Modlin IR., Coppola D., Lloyd RV., Suster S., The Pathologic Classification of Neuroendocrine Tumors. A Review of Nomenclature, Grading, and Staging Systems. *NANETS GUIDELINES. Pancreas* 2010;39: 707Y712.
75. Cadiot G., Tumeurs endocrines digestives, 12/05/2011.
76. <http://www.sukl.sk/>
77. <http://www.sukl.cz/>
78. Hubalewska-Dydejczyk Alicja, Sowa-Staszczak Anna, Stefańska Agnieszka. Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym. *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 2: 49-57.
79. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 października 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2012 r.
80. Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM). Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej. Raport nr: AOTM-OT-431-20/2011: http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT_431_SUTENT.pdf
81. <http://www.ema.europa.eu>.

82. Pharmacotherapeutic report on sunitinib malate (Sutent®) for the treatment of unresectable or metastatic, well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumours with disease progression in adults (http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/en/documents/assessments/asm_1109-sunitinib-malate-sutent.pdf).
83. Final Recommendation for sunitinib malate (Sutent) for pNETs pERC Meeting: February 16, 2012; pERC Reconsideration: April 19, 2012 (<http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-sutent-pnet-fn-rec.pdf>).
84. Final Appraisal Recommendation Sunitinib (Sutent®) Advice No: 1111 - September 2011 (<http://www.wales.nhs.uk/sites3/Documents/371/Sunitinib%20%28Sutent%29%20FAR%20Website.pdf>).
85. Załącznik nr 5 do Zarządzenia nr 66/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 19 października 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) – „Wykaz programów zdrowotnych (lekowych)”.
86. Kos-Kudła B, Marek Bolanowski, Daria Handkiewicz-Junak, Barbara Jarzab, Leszek Królicki, Maciej Krzakowski, Jolanta Kunikowska, Anna Nasierowska-Guttmejer, Andrzej Nowak, Grażyna Rydzewska, Teresa Starzyńska, Andrzej Szawiński oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynnych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynnych). *Endokrynologia Polska* 2008, 59 (1): 41-56.
87. Streptozotocyna – karta leku (DB00428) (ang.). DrugBank.
88. Streptozotocyna – podsumowanie (ang.). PubChem Public Chemical Database.
89. R.J. Gralla et al. Zapobieganie wymiotom po chemio- i radioterapii Zalecenia American Society of Clinical Oncology. *Journal of Clinical Oncology*, 1999; 17: 2971-2994.
90. Projekt programu lekowego „Leczenie wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego trzustki” z dn. 10.12. 2012 r. dostarczony przez firmę Zlecającą (Pfizer Polska Sp. z o.o.).
91. Rekomendacja nr 20/2012 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 28 maja 2012 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „podanie sunitynibu w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
92. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 28/2012 z dnia 28 maja 2012 w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej lub dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitinib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
93. Oberg, K.K. Öberg¹, U. Knigge², D. Kwekkeboom³ & A. Perren⁴ on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2012 23: vii124 - vii130.; http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii124.full.pdf+html.
94. Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.