



**Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor[®]
(ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami
wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych
trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym**



Kraków, styczeń 2013



Analizę problemu decyzyjnego opracowano na zlecenie firmy

Novartis Poland Sp. z o.o.

ul. Marynarska 15

02-674 Warszawa

Adres korespondencyjny

Centrum HTA Sp. z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. komandytowa

Os. Mozarta 1/29

31 - 232 Kraków

e-mail: centrumhta@centrumhta.com;

telefon: 0 607 345 792

Wkład pracy

[Redacted text block]

Konflikt interesów

Opracowanie finansowane przez Novartis Poland Sp. z o.o.

[Redacted text block]

Spis treści

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania.....	4
Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku	8
Streszczenie	9
1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego.....	13
2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym.....	15
2.1. Opis problemu zdrowotnego.....	15
2.2. Klasyfikacja	16
2.3. Etiologia i czynniki ryzyka	20
2.4. Objawy i rozpoznanie.....	21
2.5. Epidemiologia	24
2.6. Nowotwory neuroendokryne trzustki jako choroba rzadka	31
2.7. Rokowanie	33
2.8. Leczenie.....	34
2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).....	37
3. Analizowana populacja	47
4. Wnioskowana technologia	49
5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)	50
5.1. Wybór potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus)	50
5.2. Podsumowanie wyboru komparatora.....	55
6. Efekty zdrowotne.....	56
7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki	57
7.1. Oceniana technologia medyczna (ewerolimus, Afinitor®) oraz analogiczna technologia medyczna (wybrana na komparator – refundowaną technologię opcjonalną) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych.....	57
7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej i refundowanej technologii opcjonalnej (wybranej na komparator) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby stosowanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii	58
8. Aspekty kosztowo-refundacyjne.....	63
8.1. Schematy terapeutyczne stosowane wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.....	63
8.2. Aktualny status refundacyjny wnioskowanej interwencji (Afinitor®).....	64
8.3. Aktualne wydatki z budżetu płatnika publicznego przeznaczone na refundację wnioskowanej interwencji (Afinitor®)	67
8.4. Oceniany sposób refundacji wnioskowanej technologii	68
8.5. Koszty jednostkowe związane ze stosowaniem wnioskowanej technologii.....	70
8.6. Ocena zasadności wdrożenia porozumienia podziału ryzyka.....	77
8.7. Podsumowanie aspektów kosztowo-refundacyjnych	83
9. Podsumowanie	86
10. Bibliografia.....	90
11. Spis tabel, rysunków, wykresów i schematów.....	95
12. Aneks	96
12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus)	96
12.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib).....	98

Spis akronimów wykorzystanych w ramach opracowania

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
4EBP1	Białko wiążące eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E
5-HIAA	ang. <i>5-Hydroxyindoleacetic acid</i> ; Kwas hydroksyindolooctowy
ACS	ang. <i>American Cancer Society</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologiczne
AJCC	ang. <i>American Joint Committee on Cancer</i> ; Amerykański Komitet do spraw raka
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
AWMSG	ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i> ; Walijska Agencja Oceny Technologii Medycznych
ASCO	ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i> ; Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
bFGF	ang. <i>Basic fibroblast growth factor</i> ; Podstawowy czynnik wzrostu fibroblastów
CADTH	ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i> ; Kanadyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych
CgA	ang. <i>Chromogranin A</i> ; Chromogranina A
CSF-R1	ang. <i>Colony stimulating factor 1 receptor</i> ; Receptor czynnika stymulującego powstawanie kolonii
CHMP	ang. <i>Committee for Medicinal Products for Human Use</i> ; Komitet do spraw Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
COSA	ang. <i>Clinical Oncological Society of Australia</i> ; Australijskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
CR	ang. <i>Complete Response</i> ; Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	ang. <i>Chemotherapy</i> ; Chemioterapia
CYP3A4	ang. <i>Cytochrome CYP3A4</i> ; Cytochrom CYP3A4
DES	ang. <i>Diffuse Endocrine System</i> ; Rozlany system endokryny
dpw	Duże pole widzenia
DZM	Dobowa zbiórka moczu
EBM	ang. <i>Evidence Based Medicine</i> ; Medycyna oparta na dowodach naukowych
EGFR	ang. <i>Epidermal Growth Factor Receptor</i> ; Receptor czynnika epidermalnego czynnika wzrostu
EMA	ang. <i>European Medicines Agency</i> ; Europejska Agencja do spraw Leków
ENETS	ang. <i>European Neuroendocrine Tumor Society</i> ; Europejskie Stowarzyszenie Guzów Neuroendokrynych

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
EPAR	ang. <i>European Public Assessment Report</i> ; Europejskie publiczne sprawozdanie oceniające
ESMO	ang. <i>European Society for Medical Oncology</i> ; Europejskie Towarzystwo Onkologii Medycznej
EU	ang. <i>European Union</i> ; Unia Europejska
FDA	ang. <i>Food and Drug Administration</i> ; Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FKBP-12	Białko z rodziny białek wiążących FK506
FLT3	Receptor posiadający aktywność kinazy tyrozynowej (KT), niezbędny we wczesnych etapach hematopojezy
GEP NET	ang. <i>Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i> ; Neuroendokrynne guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe
GETNE	hiszp. <i>Grupo de Estudio de Tumores Neuroendocrinos</i> (ang. <i>Neuroendocrine Tumors Study Group</i>) Baza danych dotycząca nowotworów neuroendokrynnych opartą na danych z 32 ośrodków w Brazylii
GIST	ang. <i>Gastrointestinal Stromal Tumor</i> ; Nowotwór podścieliskowy przewodu pokarmowego
GRADE	ang. <i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i> ; Skala oceny siły dowodów naukowych
HAS	fr. <i>Haute Autorité de Santé</i> ; Francuska Agencja Oceny Technologii Medycznych
HIV	ang. <i>Human Immunodeficiency Virus</i> ; Ludzki wirus niedoboru odporności
HPF	ang. <i>High Power Field</i> ; Pole widzenia pod dużym powiększeniem
HTA	ang. <i>Health Technology Assessment</i> ; Ocena Technologii Medycznych
ICER	ang. <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> ; Inkrementalny współczynnik efektywności kosztów
IFN-alfa	Interferon-alfa
IGF-1R	ang. <i>Insulin-like growth factor 1</i> ; Insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1
IQWiG	niem. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i> ; Niemiecki Instytut Jakości i Efektywności w Ochronie Zdrowia
Ki-67	Antygen, białko, marker komórkowej proliferacji
KIT	Receptor czynnika komórek pnia
LAR	ang. <i>Long-Acting Repeatabe</i> ; Długodziałający
MA-NEC	ang. <i>Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma</i> ; Mieszany rak gruczołowo-neuroendokrynny
MEEC	ang. <i>Mixed Exocrine-Endocrine Carcinoma</i> ; Rak mieszany egzokrynno-endokrynny
MEN	ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia</i> ; Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza
MEN1	ang. <i>Multiple Endocrine Neoplasia 1</i> ; Mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typu 1
mg	Miligram

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
mIBG	ang. <i>Metaiodobenzylguanidine</i> ; Metajobenzylguanidyna
MRCC	ang. <i>Metastatic kidney cancer</i> ; Rak nerki z przerzutami
mTOR	ang. <i>Mammalian Target of Rapamycin</i> ; Ssaczy cel rapamycyny; kinaza białkowa treoninowo-serynowa, której funkcją jest regulacja wzrostu, proliferacji i ruchu komórki, a także procesów translacji i transkrypcji
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NANETS	ang. <i>The North American Neuroendocrine Tumor Society</i> ; Północno-amerykańskie Towarzystwo Guzów Neuroendokrynych
NCCN	ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i> ; Amerykańska organizacja zajmująca się tematyką onkologiczną
NCI	ang. <i>National Cancer Institute</i> ; Dział amerykańskiej rządowej agencji National Institutes of Health, zajmujący się tematyką onkologiczną
NCI SEER	ang. <i>National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results</i> ; Program National Cancer Institute, będący źródłem informacji na temat: zachorowań, śmiertelności oraz przeżycia na raka w Stanach Zjednoczonych
NEC	ang. <i>Neuroendocrine Carcinoma (large cell or small cell type)</i> ; Rak neuroendokryny (typ wielko- lub drobnokomórkowy)
NEN	ang. <i>Neuroendocrine Neoplasms</i> ; Nowotwór neuroendokryny
NET	ang. <i>Neuroendocrine Tumors</i> ; Nowotwór neuroendokryny
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> ; Narodowy Instytut ds. Doskonalenia Leczenia Klinicznego
ORR	ang. <i>Objective Response Rate</i> ; Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie
OS	ang. <i>Overall Survival</i> ; Przeżycie całkowite
PBAC	ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i> ; Australijski Komitet Doradztwa Korzyści Farmaceutycznych
PD	ang. <i>Progressive Disease</i> ; Progresja choroby
PDEC	ang. <i>Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma</i> ; Nisko zróżnicowany rak neuroendokryny
PDGFR	ang. <i>Platelet-derived growth factor receptor</i> ; Receptor płytkowego czynnika wzrostu
PET	ang. <i>Positron Emission Tomography</i> ; Pozytonowa Tomografia Emisyjna
PFS	ang. <i>Progression-Free Survival</i> ; Przeżycie wolne od progresji choroby
PICO	ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome</i> ; Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne
pNET	ang. <i>Pancreatic neuroendocrine tumor</i> ; Nowotwór neuroendokryny trzustki
PP	ang. <i>Pancreatic Polypeptide</i> ; Polipeptyd trzustkowy

Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
PR	ang. <i>Partial Response</i> ; Częściowa odpowiedź na leczenie
PTE	Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne
PTOK	Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
PUO	Polska Unia Onkologii
RAD001	Ewerolimus, Afinitor®
RADIANT-3	ang. <i>RAD001 In Advanced Neuroendocrine Tumors</i> ; Akronim badania, w którym oceniano efektywność kliniczną (skuteczność kliniczną i profil bezpieczeństwa) ewerolimusu podawanego w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym względem placebo podawanym również w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki
RET	Receptor glijopochodny czynnika neurotroficznego
RGETNE	ang. <i>National Cancer Registry for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors</i> Rejestr utworzony w Hiszpanii, w którym przedstawiono dane dotyczące żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych
SBU	ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i> ; Szwedzka Rada do spraw Oceny Technologii Medycznych
SD	ang. <i>Stable Disease</i> ; Stabilizacja choroby
SEOM	ang. <i>Spanish Society of Medical Oncology</i> ; Hiszpańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
S6K1	ang. <i>Ribosomal S6 kinase</i> ; Rybosomalna kinaza S6
SIGN	ang. <i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i> ; Grupa przygotowująca wytyczne praktyki klinicznej dla <i>National Health Service</i> w Szkocji
SMC	ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i> ; Szkockie Konsorcjum do spraw Leków
SSTR	ang. <i>Somatostatin Receptor</i> ; Receptory somatostatyny
TK	Tomografia Komputerowa
TLL	ang. <i>Tumor-Like Lesion</i> ; Zmiany guzopodobne
TNM	ang. <i>Tumor, Nodes, Metastases</i> ; System klasyfikacji stopnia zaawansowania guzów litych
UCII	ang. <i>Union for International Cancer Control</i> ; Międzynarodowa Unia do Walki z Rakiem
UKI NETS	ang. <i>UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society</i> ; Towarzystwo Guzów Neuroendokrynnych w Wielkiej Brytanii i Irlandii
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
USG	ang. <i>Ultrasonography</i> ; Ultrasonografia
VEGF	ang. <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> ; Czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
VIP	ang. <i>Vasoactive Intestinal Peptide</i> ; Wazoaktywny peptyd jelitowy

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Akronim	Interpretacja (pełna nazwa)
WDEC	ang. <i>Well Differentiated Endocrine Carcinoma</i> ; Wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny
WDET	ang. <i>Well Differentiated Endocrine Tumor</i> ; Wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny
WHO	ang. <i>World Health Organization</i> ; Światowa Organizacja Zdrowia

Zdefiniowanie niektórych określeń użytych w opracowaniu na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Pojęcie	Definicja na podstawie Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100]
Porównanie	Przedstawienie badań, których przedmiotem jest wykazanie lub opis różnic pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, a w przypadku braku takich badań – przedstawienie odrębnych badań odnoszących się do technologii wnioskowanej oraz technologii opcjonalnej lub naturalnego przebiegu choroby.
Refundowana technologia opcjonalna	Technologia opcjonalna finansowana ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42a ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.2) lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt. 21 i 28 ustawy.
Technologia opcjonalna	Procedura medyczna w rozumieniu art. 5 pkt. 42 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych możliwą do zastosowania w danym stanie klinicznym, we wnioskowanym wskazaniu, dostępną na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku.
Technologia medyczna (procedura medyczna)	Postępowanie diagnostyczne, lecznicze, pielęgnacyjne, profilaktyczne, rehabilitacyjne lub orzecznicze przy uwzględnieniu wskazań do jego przeprowadzenia, realizowane w warunkach określonej infrastruktury zdrowotnej przy zastosowaniu produktów leczniczych, wyrobów medycznych i środków pomocniczych *.
Technologia lekowa	Technologię medyczną w rozumieniu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, której główną składową kosztową jest lek*.
Program lekowy	Program zdrowotny w rozumieniu przepisów ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych obejmujący technologię lekową, w której substancja czynna nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, który nie jest składową kosztową innych świadczeń gwarantowanych w rozumieniu tej ustawy*.
Świadczenie gwarantowane	Świadczenie gwarantowane w rozumieniu ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (świadczenie opieki zdrowotnej finansowane w całości lub współfinansowane ze środków publicznych na zasadach i w zakresie określonych w ustawie)*.

* na podstawie Ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych, Dz.U. 2004 Nr 210 poz. 2135 z późn. zm. tj. Dz.U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, Nr 216, poz. 1367, Nr 225, poz. 1486, Nr 227, poz. 1505, Nr 234, poz. 1570, Nr 237, poz. 1654, z 2009 r. Nr 6, poz. 33, Nr 22, poz. 120, Nr 26, poz. 157, Nr 38, poz. 299, Nr 92, poz. 753, Nr 97, poz. 800, Nr 98, poz. 817, Nr 111, poz. 918, Nr 118, poz. 989.

Streszczenie

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analizy: klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Analiza została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny o finansowanie ewerolimusu w ramach zaproponowanego programu lekowego [132].

Warto podkreślić, że pacjenci z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki odpowiadają pacjentom, u których stopień złośliwości guza oceniany za pomocą klasyfikacji opartej na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu (ang. *grading*) określić można jako: G1 (ang. *low grade*) – nowotwór o niskim stopniu złośliwości (nowotwór wysoko zróżnicowany) oraz G2 (ang. *intermediate grade*) – nowotwór o średnim stopniu złośliwości (nowotwór średnio zróżnicowany).

[REDACTED]

[REDACTED]

Guzy neuroendokryne tworzą heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (DES, ang. *Diffuse Endocrine System*). Aż do 70% wszystkich guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NET, ang. *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*) [73]. W ramach nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wyróżniamy także nowotwory neuroendokryne trzustki [1]. Guzy te mogą wykazywać czynność hormonalną (guzy hormonalnie czynne). Znaczna część tych guzów nie produkuje jednak wystarczającej ilości substancji hormonalnych, aby dawać objawy kliniczne, nazywamy je wówczas guzami nieczynnymi hormonalnie [11]. Guzy neuroendokryne trzustki (pNET, ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2-10% nowotworów tego narządu [18].

Nowotwory neuroendokryne trzustki są rzadkimi nowotworami, jednak w ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania [1]. Analizowaną jednostkę chorobową można zakwalifikować do grona chorób rzadkich.

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR. To lek, który wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1

kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ponadto, ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych [45].

Polska Unia Onkologii (PUO) w wydanych zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznych z 2011 roku rozważa stosowanie leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki [18]. *European Society of Medical Oncology* (ESMO) rekomenduje stosowanie ewerolimusu u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67 2-20% [133]. *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), *UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society* (UKI NETS), *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *National Cancer Institute* (NCI), *The North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS), *Clinical Oncological Society of Australia* (COSA) rekomendują stosowanie ewerolimusu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynych trzustki, u których doszło do progresji choroby [26], [29], [30], [33], [35], [36], [128]. *American Cancer Society* (ACS) zaleca stosowanie ewerolimusu w momencie, gdy pacjenci dopiero rozpoczynają leczenie [32].

[REDACTED]

[REDACTED]

Ponadto założono, że w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównania bezpośredniego oraz pośredniego pomiędzy technologią wnioskowaną (ewerolimus), a wybranym komparatorem (refundowaną technologią opcjonalną – sunitynib) przeprowadzone zostanie porównanie – zestawienie danych odrębnych badań klinicznych dla technologii wnioskowanej oraz uwzględnionego komparatora – refundowanej technologii opcjonalnej. Takie podejście jest zgodne z zapisem w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku [100]. Zestawienie danych zarówno dla technologii wnioskowanej, jak i wybranej refundowanej technologii opcjonalnej zostanie przeprowadzone względem naturalnego przebiegu choroby (rozumianego jako brak leczenia przyczynowego np. podanie placebo).

W dniu 29 października 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowanie ewerolimus ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Prezes AOTM 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 neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [87].

Francuska agencja oceny technologii medycznych *Haute Autorité de Santé* (HAS 2012) [66], szkocka agencja oceny technologii medycznych *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2012) [68] oraz walijska agencja oceny technologii medycznych *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2012) [70], a także kanadyjskie *pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee* (pCODR ERC 2012) [130] i brytyjskie *The North of England Cancer Drugs Approval Group* (NECDAG 2012) [61] **rekomendują finansowanie ze środków publicznych ewerolimusu w ramach leczenia nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym**. Pozostałe światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [63], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [65], *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [67], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [72] (stan na dzień: 04.01.2013) nie oceniały zasadności finansowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

1. Cel i metody analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest określenie kierunków i zakresu analizy klinicznej, ekonomicznej oraz wpływu na system ochrony zdrowia w odniesieniu do zastosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Analiza została opracowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot odpowiedzialny o finansowanie ewerolimusu w ramach zaproponowanego programu lekowego [132].

[REDACTED]

[REDACTED]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



[Redacted text block]

2. Problem zdrowotny w kontekście klinicznym

2.1. Opis problemu zdrowotnego

Guzy neuroendokrynne tworzą heterogenną grupę nowotworów wywodzących się z komórek endokrynych rozproszonych w całym organizmie człowieka i tworzących rozlany system endokryny (DES, ang. *Diffuse Endocrine System*) [73].

Aż do 70% wszystkich guzów neuroendokrynych stanowią guzy żołądkowo-jelitowo-trzustkowe (GEP NET, ang. *Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors*). Nowotwory te powstają z komórek nabłonkowych pochodzenia endodermalnego tworzących rozlany system endokryny przewodu pokarmowego, składający się z wysoko wyspecjalizowanych komórek mających zdolność do produkcji, magazynowania i wydzielania hormonów peptydowych i amin biogennych [73].

W obrębie nowotworów neuroendokrynych przewodu pokarmowego wyróżniamy także nowotwory neuroendokrynne trzustki [1]. Guzy te mogą wykazywać czynność hormonalną (guzy hormonalnie czynne), jednak znaczna część tych nowotworów nie produkuje wystarczającej ilości substancji hormonalnych, aby dawać objawy kliniczne i wówczas nazywamy je guzami nieczynnymi hormonalnie [11]. Guzy neuroendokrynne trzustki (pNET, ang. *Pancreatic Neuroendocrine Tumors*) wywodzą się z komórek neuroendokrynych tworzących w trzustce wyspy Langerhansa i stanowią łącznie około 2-10% nowotworów tego narządu [18].

Wśród guzów czynnych hormonalnie najczęściej występuje guz wydzielający insulinę (ang. *insulinoma*), stanowiący około 20-25% przypadków neuroendokrynych guzów trzustki [1], [18]. Guz insulinowy jest zbudowany z komórek β , i w około 90% przypadków ma charakter niezłośliwy [2], [18]. Kolejnym pod względem częstości występowania jest guz wydzielający gastrynę (ang. *gastrinoma*) stanowiący 15% przypadków neuroendokrynych trzustki [1]. Większość guzów gastrynowych trzustki to wysoko zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne, zwykle dużych rozmiarów (przeciętna średnica wynosi około 4 cm; jedynie 5% guzów tego typu nie przekracza średnicy 1 cm) [2].

Do rzadkich (łącznie mniej niż 10%), hormonalnie czynnych nowotworów neuroendokrynych trzustki należą guzy: wydzielające VIP – wazoaktywny peptyd jelitowy (łac. VIP-oma), stanowiące 2% przypadków, glukagonowe (ang. *glucagonoma*) występujące w 1% przypadków, wydzielające serotoninę (ang. *carcinoid*, rakowiak) stanowiące 1% przypadków i somatostatynowe (ang. *somatostatinoma*) dotyczące 1% przypadków oraz guzy trzustki mogące wytwarzać inne substancje

takie jak: hormon adrenokortykotropowy, somatoliberynę, hormon wzrostu, kalcytoninę, peptyd podobny do parathormonu, żołądkowy peptyd hamujący, polipeptyd trzustkowy i inne [2].

2.2. Klasyfikacja

Pomimo wielu danych na temat różnych podtypów guzów neuroendokrynych nie ma stworzonego, jednolitego systemu klasyfikacji tych nowotworów. Ponadto, żaden z obecnie stosowanych, alternatywnych systemów klasyfikacji nie uzyskał szerokiej akceptacji. Taka niejednorodność terminologii może przyczynić się do braku zgodności w podejściu do wyboru metod leczenia.

Warto zwrócić również uwagę, iż w przypadku nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego nadal używa się w piśmiennictwie dawniej używanego nazewnictwa (np.: rakowiak, wyspiak, guz wywodzący się z prajelita tylnego itp.), które *per se* nie definiuje stopnia złośliwości danej zmiany [84].

2.2.1. Klasyfikacja WHO

Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, ang. *World Health Organization*) opiera się na cechach mających istotne znaczenie prognostyczne i determinujące wybór optymalnej metody leczenia. Należą do nich następujące cechy anatomiczne i mikroskopowe guza: umiejscowienie guza w odniesieniu do odcinków cewy jelitowej w okresie rozwoju embrionalnego, wielkość guza, obraz histoformatywny, naciekanie naczyń, pni nerwowych i tkanek otaczających, aktywność proliferacyjną określaną indeksem proliferacyjnym Ki-67 [74].

Klasyfikacja WHO z 2000 roku wyróżniała następujące typy nowotworów neuroendokrynych:

- wysoko zróżnicowany guz neuroendokryny (WDET, ang. *Well Differentiated Endocrine Tumor*),
- wysoko zróżnicowany rak neuroendokryny (WDEC, ang. *Well Differentiated Endocrine Carcinoma*),
- nisko zróżnicowany rak neuroendokryny (PDEC, ang. *Poorly Differentiated Endocrine Carcinoma*),
- rak mieszany egzokrynno-endokryny (MEEC, ang. *Mixed Exocrine-Endocrine Carcinoma*),
- zmiany guzopodobne (TLL, ang. *Tumor-Like Lesion*) [1].

Obecnie obowiązująca klasyfikacja WHO z 2010 roku wyróżnia następujące typy nowotworów neuroendokrynych:

- guz neuroendokryny G1 (NET G1),
- guz neuroendokryny G2 (NET G2),

- rak neuroendokryny, typ wielko- lub drobnokomórkowy (NEC, ang. *Large Cell or Small Cell Type Neuroendocrine Carcinoma*),
- mieszany rak gruczołowo-neuroendokryny (MA-NEC, ang. *Mixed Adenoneuroendocrine Carcinoma*),
- zmiany hiperplastyczne i przednowotworowe (ang. *Hyperplastic and Preneoplastic Lesions*) [1].

Uaktualniona klasyfikacja neuroendokrynych nowotworów z 2010 roku opracowana przez WHO wymiennie stosuje nazwy NEN (ang. *Neuroendocrine Neoplasms*) i dotychczas używaną NET (ang. *Neuroendocrine Tumors*), co wskazuje na potencjał złośliwości wszystkich nowotworów neuroendokrynych. Dla zmian o wysokim i średnim stopniu zróżnicowania (G1 i G2) nie są znane histologiczne kryteria, które pozwoliłyby wydzielić grupę zmian o wyższym ryzyku przerzutowania (ryzyko jest jednoznacznie wysokie dla zmian o niskim stopniu zróżnicowania – G3, co przyczyniło się do stosowania w klasyfikacji WHO nazwy „raki neuroendokryne”; nowa klasyfikacja WHO jednoznacznie podkreśla ten potencjalnie złośliwy charakter i jednocześnie narzuca obowiązek raportowania stopnia zróżnicowania) [18].

Klasyfikacja WHO dotycząca nowotworów neuroendokrynych trzustki w modyfikacji Europejskiego Stowarzyszenia Nowotworów Neuroendokrynych (ENETS, ang. *European Neuroendocrine Tumor Society*)

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację WHO dotyczącą nowotworów neuroendokrynych trzustki.

Tabela 1. Klasyfikacja WHO dotycząca nowotworów neuroendokrynych trzustki w modyfikacji ENETS [5], [9].

Grupa	Opis
Grupa 1A	<p><u>Przebieg kliniczny</u>: łagodny, ograniczone do trzustki.</p> <p><u>Przerzuty</u>: nieobecne.</p> <p><u>Naciekanie tkanek okołotrzustkowych</u>: nieobecne.</p> <p><u>Stopień histologicznego zróżnicowania</u>: wysoko zróżnicowany (G1).</p> <p><u>Wielkość guza [średnica]</u>: poniżej 2 cm, z mniej niż 2 figurami podziału w 10HPF.</p> <p><u>Angioinwazyjność</u>: brak.</p> <p><u>Wartości indeksu proliferacyjnego Ki-67</u>: <2%.</p>
Grupa 1B	<p><u>Przebieg kliniczny</u>: łagodny lub o małej złośliwości, który cechuje ograniczenie do trzustki.</p> <p><u>Przerzuty</u>: nieobecne.</p> <p><u>Naciekanie tkanek okołotrzustkowych</u>: nieobecne.</p> <p><u>Stopień histologicznego zróżnicowania</u>: wysoko zróżnicowany (G1).</p> <p><u>Wielkość guza [średnica]</u>: powyżej 2 cm, więcej niż 2 figury podziału na 20HPF.</p> <p><u>Angioinwazyjność</u>: wykazuje cechy lub nie.</p> <p><u>Wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67</u>: >2%.</p> <p>Grupę tę tworzą guzy hormonalnie nieczynne lub czynne lub guzy przebiegające z objawami klinicznymi wywołanymi ekotopowym wydzielaniem hormonów.</p>
Grupa 2	<p><u>Przebieg kliniczny</u>: rak wykazujących cechy złośliwości,</p> <p><u>Przerzuty</u>: obecne.</p> <p><u>Naciekanie tkanek okołotrzustkowych</u>: obecne.</p>

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



	<p><u>Stopień histologicznego zróżnicowania</u>: wysoko zróżnicowany (G1).</p> <p><u>Wielkość guza [średnica]</u>: zwykle powyżej 3 cm.</p> <p><u>Angioinwazyjność</u>: wykazuje cechy.</p> <p><u>Wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67</u>: powyżej 20%.</p>
Grupa 3	<p><u>Przebieg kliniczny</u>: wysoka złośliwość.</p> <p><u>Przerzuty</u>: obecne.</p> <p><u>Naciekanie tkanek około trzustkowych</u>: obecne.</p> <p><u>Stopień histologicznego zróżnicowania</u>: nisko zróżnicowany (G3).</p> <p><u>Wielkość guza [średnica]</u>: każda.</p> <p><u>Angioinwazyjność</u>: wykazuje cechy.</p> <p><u>Wartość indeksu proliferacyjnego Ki-67</u>: powyżej 20%.</p> <p>Duża wartość indeksu mitotycznego oraz często występująca akumulacja białka TP53.</p>

pNET – nowotwory neuroendokryne trzustki, HPF - pole widzenia pod dużym powiększeniem.

Rozpoznanie ustalone na podstawie klasyfikacji WHO, powinno być uzupełnione o ocenę stopnia dojrzałości (ang. *grading*), stopnia patologicznego zaawansowania (pTNM) oraz stopnia klinicznego zaawansowania nowotworu (ang. *staging*). Wymienione klasyfikacje dzielą chorych na grupy w zależności od rokowania oraz są podstawą do wyboru odpowiedniej metody leczenia [9].

2.2.2. Klasyfikacja oparta na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu

Kolejną cechą o wartości prognostycznej w leczeniu chorych z nowotworami neuroendokrynymi jest ocena stopnia histologicznej dojrzałości nowotworu, który jest niezależnym parametrem pozwalającym na podział guzów neuroendokrynych na trzy grupy o: niskiej, średniej i wysokiej złośliwości. Oceny tej dokonuje się na podstawie liczby figur podziału liczonych w 10 dużych polach widzenia (dpw) oraz indeksu proliferacyjnego Ki-67, badanego ekspresją immunohistochemiczną przeciwciała MIB1. Guzy o stopniu dojrzałości histologicznej G1 to takie, w komórkach których liczba figur podziału wynosi poniżej 2 na 10 dpw lub Ki-67 równa się 2%. O stopniu dojrzałości histopatologicznej G2 mówi się, gdy liczba figur podziału wynosi 2–10/10 dpw lub Ki-67 wynosi 3–20%. Z kolei o stopniu G3 mówimy wówczas, gdy liczba figur podziału wynosi powyżej 20/10 dpw lub Ki-67 — powyżej 20%. Guzy o stopniu dojrzałości histologicznej G1 oraz G2 są guzami wysoko i średnio zróżnicowanymi, natomiast guzy o stopniu G3 są nisko zróżnicowane — podział ten ma ogromne znaczenie kliniczne ze względu na rokowanie oraz wybór metody leczenia pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi [1].

Tabela 2. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów (ang. *grading*) neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych [6].

Stopień histologicznej dojrzałości (cecha G)	Aktywność mitotyczna [liczba na 10 dpw]	Aktywność proliferacyjna [%]
G1	<2	≤2
G2	2-20	3-20
G3	>20	>20

2.2.3. Klasyfikacja kliniczno-patologiczna zaawansowania (pTNM)

Do oceny stopnia zaawansowania nowotworów neuroendokrynych trzustki stosuje się także klasyfikację UCII/AJCC (ang. *Union for International Cancer Control/American Joint Committee on Cancer*), którą przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania pNET (klasyfikacja pTNM) [9], [18].

Cecha T – guz pierwotny (w zależności od umiejscowienia ogniska pierwotnego; w przypadku obecności wielu guzów do odpowiedniego T należy dodać oznaczenie [m])	
TX	Guz pierwotny nie może być zbadany.
TO	Nie stwierdzono obecności guza pierwotnego.
T1	Guz ograniczony do trzustki o średnicy ≤ 2 cm.
T2	Guz ograniczony do trzustki o największym wymiarze (średnicy) > 2 cm.
T3	Guz wykraczający poza trzustkę, ale nienaciekający pnia trzewnego ani tętnicy krezkowej górnej.
T4	Guz naciekający pień trzewny lub tętnicę krezkową górną (nieresekcyjny guz pierwotny).
Cecha N – regionalne węzły chłonne	
NX	Okoliczne węzły chłonne nie mogą być zbadane.
NO	Nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych.
N1	Obecne przerzuty w węzłach chłonnych.
Cecha M – przerzuty odległe	
MX	Nie badano przerzutów odległych.
M0	Nie stwierdzono obecności przerzutów odległych.
M1	Obecne przerzuty odległe.

Na podstawie oceny wymienionych wyżej cech określa się stopień zaawansowania klinicznego [9].

Tabela 4. Propozycja oceny stopnia klinicznego zaawansowania GEP NET trzustki według ENETs [9].

Stopień zaawansowania	Cecha T	Cecha N	Cecha M
I	T1	N0	M0
II a	T2	N0	M0
II b	T3	N0	M0
III a	T4	N0	M0
III b	Każda cecha T	N1	M0
IV	Każda cecha T	Każda cecha N	M1

Z punktu widzenia strategii leczenia nowotwór neuroendokryny trzustki można zaklasyfikować na podstawie poniższych kryteriów:

- rak resekcyjny – nieobecność cech naciekania sąsiednich narządów i naczyń przestrzeni zaotrzewnowej w badaniach obrazowych,
- rak miejscowo nieresekcyjny – obecność naciekania naczyń przestrzeni zaotrzewnowej bez obecności przerzutów odległych,

- rak zaawansowany (uogólniony) – obecność przerzutów odległych [9].

2.3. Etiologia i czynniki ryzyka

Etiopatogeneza guzów neuroendokrynych nie została jeszcze dokładnie poznana. Rozwój nowotworów neuroendokrynych rozpoczyna się od mutacji pojedynczej komórki, w tym wypadku o potencjale endokrynym. Najczęstszym zjawiskiem inicjującym proces kancerogenezy jest mutacja inaktywująca w obu allelach jednego z genów supresorowych lub mutacja aktywująca w przynajmniej jednym allelu któregoś z protoonkogenów [17].

Część przypadków nowotworów neuroendokrynych jest uwarunkowana dziedzicznie i występuje np. w postaci zespołów gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN1. Nieprawidłowości genetyczne dotyczące mutacji 11q związanych z MEN1 odnoszą się głównie do guzów pochodzących z przedniej części prajelita (np. układu oddechowego, grasicy, żołądka, proksymalnej części dwunastnicy, trzustki) [74]. Zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej MEN1 wywołany jest mutacją zarodkową genu meniny [18].

W 2008 roku opublikowano wyniki retrospektywnego badania kliniczno-kontrolnego przeprowadzonego na populacji amerykańskiej (1 664 pacjentów – 740 osób z histologicznie potwierdzonymi wysoko zróżnicowanymi (o niskim lub średnim stopniu złośliwości) nowotworami neuroendokrynymi oraz 924 zdrowe osoby, stanowiące kontrolę). Spośród 740 pacjentów: 225 osób miało nowotwór neuroendokryny jelita, 100 osób miało nowotwór neuroendokryny wyrostka robaczkowego, 55 osób miało nowotwór neuroendokryny żołądka, 146 osób miało nowotwór neuroendokryny płuc, 160 osób miało nowotwór neuroendokryny trzustki, 54 osób miało nowotwór neuroendokryny odbytnicy [90].

Wyniki przeprowadzonego badania wskazują, iż wyższe ryzyko wystąpienia nowotworów neuroendokrynych jelita cienkiego, żołądka, płuc, trzustki i odbytnicy dotyczy kobiet w porównaniu do mężczyzn. Pacjenci innej rasy niż biała mają wyższe ryzyko wystąpienia nowotworów neuroendokrynych. Palenie papierosów nie ma wpływu na wystąpienie nowotworów neuroendokrynych. Istotnego statystycznie związku nie wykazano również pomiędzy konsumpcją alkoholu, a rozwojem guza neuroendokrynego. Pacjenci z cukrzycą charakteryzują się wyższym ryzykiem wystąpienia nowotworu neuroendokrynego żołądka i trzustki w porównaniu do osób niecierpiących na tę chorobę. Występowanie nowotworu neuroendokrynego w rodzinie istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia tego nowotworu u innych członków rodziny. Nie ma związku pomiędzy zwiększonym ryzykiem wystąpienia nowotworów neuroendokrynych, a występowaniem otyłości lub nadwagi [90].

2.4. Objawy i rozpoznanie

Trudności z wczesnym wykryciem nowotworów neuroendokrynych trzustki wynikają z ich rzadkiego występowania (2% nowotworów trzustki), powolnego przebiegu oraz zwykle wysokiego zróżnicowania histologicznego [9]. Manifestacja kliniczna nowotworów neuroendokrynych trzustki zależy od produkowanych przez poszczególne nowotwory substancji, takich jak: insulina, gastryna, glukagon, wazoaktywny peptyd jelitowy czy somatostatyna [85].

Guzy hormonalnie nieczynne. Objawy kliniczne pojawiają się późno i wynikają z: masy guza (często hormonalnie nieczynne nowotwory neuroendokryne trzustki osiągają duże rozmiary), naciekania miejscowych tkanek oraz istnienia przerzutów odległych. Dominującymi objawami są: bóle brzucha (35-78%), utrata masy ciała (20-35%), brak apetytu, nudności, wymioty (45%). Zdarzają się też: krwotoki wewnętrzne, żółtaczką lub palpacyjnie wyczuwalny guz [7].

Insulinoma. Na klasyczną triadę Whipple'a, sugerującą rozpoznanie *insulinoma*, składają się objawy hipoglikemii na czczo lub po wysiłku, towarzyszące objawom hipoglikemii stężenie glukozy w surowicy poniżej 45 mg/dl oraz ustępowanie objawów hipoglikemii po dożylnym lub doustnym podaniu glukozy. W chwili obecnej rozpoznanie *insulinoma* opiera się na:

- obecności klinicznych objawów hipoglikemii (objawy neurovegetatywne: zlewne poty, bladość, uczucie głodu, bóle w klatce piersiowej, tachykardia) oraz neuroglikopenii (drżenia, zawroty głowy, osłabienie, zmiany osobowości, objawy psychiczne, podniecenie lub depresja, osłabienie odruchów, a także drgawki, zaburzenia świadomości i śpiączka),
- stwierdzeniu hipoglikemii współistniejącej z hiperinsulinemią (a nawet z prawidłową, lecz niską insulinemią), stwierdzeniu guza trzustki lub wykluczeniu innych możliwych przyczyn neuroglikopenii głodowej [4].

Gastrinoma. Główną manifestacją kliniczną *gastrinoma* jest zespół Zollinger-Ellisona, opisany w 1955 roku jako: oporna na leczenie choroba wrzodowa z towarzyszącym nadmiernym wydzielaniem kwasu solnego w żołądku i guzem wywodzącym się z komórek wysp trzustkowych [4]. Pierwszymi objawami *gastrinoma* są najczęściej: ból brzucha, biegunka, krwawienie z przewodu pokarmowego, nudności, wymioty, zgaga i pieczenie za mostkiem. Większość pacjentów w momencie rozpoznania ma już zdiagnozowaną chorobę wrzodową. Kliniczne rozpoznanie *gastrinoma* potwierdzić można biochemicznie poprzez oznaczenie stężenia gastryny w surowicy [4].

Glucagonoma. Najbardziej charakterystycznym objawem zespołu *glucagonoma* jest wędrujący rumień martwicy. Wśród innych objawów wymienić należy: utratę masy ciała (70-80% chorych), normochromiczną niedokrwistość (90% chorych), zakrzepowe zapalenie żył lub zatorowość płucną (<30% chorych), cukrzycę (75-95% chorych), hipoaminocydemię, zapalenie błon śluzowych, a także biegunkę (15-30%), a u pojedynczych chorych mogą wystąpić również objawy psychiczne lub neurologiczne. Rozpoznanie *glucagonoma* potwierdzić należy oznaczeniem stężenia glukagonu w surowicy [4].

Somatostatinoma. Objawy *somatostatinoma* są wynikiem supresyjnego działania somatostatyny na czynność endokrynną trzustki i innych narządów (co powoduje zahamowanie wydzielania insuliny, glukagonu, cholecystokininy, gastryny i innych hormonów), a także na czynność egzokrynną trzustki. Klasycznymi objawami *somatostatinoma* są (wynikające z działania somatostatyny): cukrzyca (lub inne zaburzenia gospodarki węglowodanowej), kamica żółciowa i stolce (biegunki) tłuszczowe. Ucisk i zamknięcie przewodu żółciowego wspólnego może powodować objawy żółtaczki lub nawracającego zapalenia dróg żółciowych, zaś przewodu Wirsunga – objawy zapalenia trzustki. Często występują także objawy niecharakterystyczne takie jak: ból brzucha, niestrawność, odbijania, spadek masy ciała. Rozpoznanie kliniczne potwierdzić można poprzez oznaczenie stężenia somatostatyny w surowicy [4].

VIP-oma. Najczęściej występującym objawem klinicznym *VIP-oma* jest biegunka przebiegająca z odwodnieniem i utratą masy ciała. Mniej więcej w połowie przypadków ma ona charakter stały, a w połowie przerywany, ale utrzymuje się pomimo zaprzestania przyjmowania pożywienia i zwykle prowadzi do utraty dużej ilości płynów. Kolejnym objawem jest hipo- lub achlorhydria. U części chorych występuje także hipomagnezemia i hiperkalcemia. Zaburzenia gospodarki wodno-elektrolitowej mogą być początkowo bezobjawowe, jednak zwykle z czasem pojawiają się objawy odwodnienia oraz hipokaliemii (kurcze mięśni, tachykardia, zaburzenia rytmu serca, zaburzenia neurologiczno-psychiatryczne i inne). Rozpoznanie powinno zostać potwierdzone oznaczeniem stężenia VIP w surowicy krwi. [4].

PP-oma. Guzy wydzielające polipeptyd trzustkowy są z ogółu bezobjawowe, ale mogą manifestować się biegunką lub utratą masy ciała. Rzadko występuje również cukrzyca [11].

Diagnostyka histopatologiczna

Właściwe rozpoznanie histopatologiczne materiału operacyjnego opiera się na następujących informacjach:

- lokalizacji guza,
- wielkości guza (trzy wymiary),
- obecności nietypowych cech histologicznych,

- wieloogniskowości zmian,
- oceny stopnia dojrzałości (G),
- oceny stopnia zaawansowania pTNM,
- oceny typu NET według klasyfikacji WHO 2010,
- oceny angioinwazji,
- oceny naciekania pni nerwowych,
- oceny marginesów operacyjnych [1].

Diagnostyka biochemiczna

W przypadku czynnych hormonalnie guzów trzustki diagnostyka biochemiczna polega w głównej mierze na oznaczeniu, na podstawie występujących u chorego objawów, stężenia we krwi wydzielanego przez guz hormonu (insuliny, gastryny, glukagonu, VIP, somatostatyny). W części przypadków konieczne jest również wykonanie dodatkowych testów czynnościowych, takich jak: 72-godzinna próba głodowa z oznaczeniem glikemii, insulinemii, stężenia C-peptydu oraz proinsuliny w przypadku podejrzenia guza typu *insulinoma*, lub testu sekretynowego w przypadku podejrzenia *gastrinoma*. W przypadku nieczynnych hormonalnie guzów trzustki przydatne może być oznaczenie: stężenia chromograniny A (CgA), która jest markerem większości guzów neuroendokrynych [1].

W diagnostyce nowotworów neuroendokrynych trzustki stosowane są różne badania nieinwazyjne oraz inwazyjne. W zakresie diagnostyki obrazowej wykonywane są:

- ultrasonografia (USG),
- endoskopowa ultrasonografia,
- ultrasonografia laparoskopowa,
- spiralna tomografia komputerowa (TK),
- magnetyczny rezonans jądrowy jamy brzusznej,
- angiografia tętnic trzewnych,
- scyntygrafia receptorów somatostatynowych z zastosowaniem analogu somatostatyny znakowanego izotopem indu ^{111}In ,
- pozytonowa emisyjna tomografia [10].

W trakcie leczenia badanie fizykalne i wywiad lekarski powinny być przeprowadzane co 3 miesiące, badania obrazowe z użyciem konwencjonalnych metod (tomografii komputerowej, rezonansu magnetycznego lub ultrasonografii) co 6 miesięcy. U chorych z progresją choroby powinno się je wykonywać co 3 miesiące do momentu uzyskania stabilizacji w dwóch następujących po sobie badaniach. Markery biochemiczne powinny być oznaczane co 3-6 miesięcy [12].

2.5. Epidemiologia

Częstość występowania guzów neuroendokrynych szacuje się na 4-12 przypadków na 1 000 000 populacji, natomiast w badaniach autopsyjnych stanowią one około 1% [11].

Z danych Krajowego Rejestru Guzów Neuroendokrynych układu pokarmowego w Polsce z dnia 15 października 2007 roku wynika, że w większości przypadków (88%) nowotwory neuroendokryne są wysoko zróżnicowane (grupa 1A według klasyfikacji Światowej Organizacji Zdrowia – 9%, grupa 1B – 30%, grupa 2 – 49%), a w 10% przypadków stanowią raki nisko zróżnicowane [6].

Zgodnie z opinią eksperta klinicznego (na podstawie *Rejestru Nowotworów Neuroendokrynych*), liczba nowych przypadków zaawansowanego pNET rocznie osiąga poziom 300 zachorowań, 16% chorych ma przerzuty do węzłów chłonnych, a 38% przerzuty odległe w chwili rozpoznania [101].

Nowotwory neuroendokryne trzustki są rzadkimi nowotworami, jednak w ostatnich latach obserwuje się rosnącą częstość ich występowania, co niesie za sobą konieczność usprawnienia metod diagnostycznych i terapeutycznych w tej grupie nowotworów [1].

Częstość występowania nowotworów neuroendokrynych trzustki zależy od typu guza: w przypadku guza typu *insulinoma* i *gastrinoma* wynosi 1-2 przypadków/1 milion, w przypadku guza typu *glukagonoma* i *VIP-oma* wynosi 0,1 przypadków/1 milion, natomiast w przypadku guzów typu *somatostatynoma* poniżej 0,1 przypadków/1 milion [10].

Tabela 5. Lokalizacja i częstość występowania guzów neuroendokrynych trzustki [10].

Typ guza	Częstość występowania	Obecność przerzutów
<i>Insulinoma</i>	1-2/milion	10%
<i>Gastrinoma</i>	1-2/milion	60%
<i>Glukagonoma</i>	0,1/milion	50-80%
<i>Somatostatynoma</i>	<0,1/milion	70%
<i>VIP-oma</i>	0,1/milion	40-70%

W Hiszpanii utworzono bazę danych - *National Cancer Registry for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors* (RGETNE), w której przedstawiono dane dotyczące żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych omówione poniżej [94].

Tabela 6. Rejestr żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych w Hiszpanii [94].

Cechy	Wszyscy pacjenci		Mężczyźni	Kobiety
	N	[%]	n (%)	n(%)
Typ nowotworu				
Rakowiak	466	54,5	267 (57,1%)	199 (51,4%)
Nowotwór neuroendokryny trzustki niewydzielający hormonów	171	20,0	95 (20,3)	76 (19,6)
Nowotwór z przerzutami o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu	78	9,1	40 (8,5)	38 (9,8)
<i>Insulinoma</i>	67	7,8	31 (6,6)	36 (9,3)
<i>Gastrinoma</i>	37	4,3	21 (4,5)	16 (4,1)
<i>Glucagonoma</i>	13	1,5	5 (1,1)	8 (2,1)
Nowotwór neuroendokryny trzustki	12	1,4	5 (1,1)	7 (1,8)
<i>VIP-oma</i>	7	0,8	3 (0,6)	4 (1,0)
Nowotwór neuroendokryny trzustki mieszany	3	0,4	1 (0,2)	2 (0,5)
<i>Somatostatinoma</i>	1	0,1	0 (0,0)	1 (0,3)
Pierwotne umiejscowienie nowotworu				
Trzustka	288	33,7	147 (31,4)	141 (36,4)
Żołądek	51	6,0	29 (6,2)	22 (5,7)
Dwunastnica	30	3,5	17 (3,6)	13 (3,4)
Jelito czcze	133	15,6	71 (15,2)	62 (16,0)
Jelito grube	40	4,7	29 (6,2)	11 (2,8)
Odbytnica	50	5,8	29 (6,2)	21 (5,4)
Jelita nieokreślone dotychczas	16	1,9	11 (2,4)	5 (1,3)
Nieznane lub niezarejestrowane	167	19,5	93 (19,9)	74 (19,1)

Według danych zgromadzonych w bazie *National Cancer Registry for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (RGETNE)*, najczęściej występującym nowotworem jest rakowiak (55%), nowotwory neuroendokryne trzustki niewydzielające hormonów (20%) oraz nowotwory neuroendokryne przerzutowe o nieznanym pierwotnym umiejscowieniu (9%) [94]. W Niemczech powstała baza danych *The German Neuroendocrine Tumor (NET) Registry*, która uwzględniła dane o nowotworach neuroendokrynych od 1 263 pacjentów z 21 ośrodków w latach 2004-2007.

Tabela 7. Rejestr nowotworów neuroendokrynych w Niemczech [95].

Umiejscowienie nowotworu	Wszystkie	Stopień (GRADE)		
		1	2	3
Płuca	20	5	12	3
Przełyk	3	0	0	3
Żołądek	31	11	19	1
Dwunastnica	21	9	11	1
Trzustka	154	38	88	28
Jelito cienkie	105	46	47	12
Jelito grube	47	16	17	14
Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym	60	10	30	20
Lokalizacja bez wskazania	9	2	6	1
Wszystkie	450	137 (30,4%)	230 (51,1%)	83 (18,4%)

Najwięcej nowotworów neuroendokrynych zarejestrowanych w bazie *The German Neuroendocrine Tumor (NET) Registry* dotyczyło nowotworu trzustki (154 przypadków) oraz jelita cienkiego (105 przypadków). Pozostałe nowotwory neuroendokryne występowały znacznie rzadziej [95].

We włoskim rejestrze nowotworów neuroendokrynych zarejestrowano pomiędzy 1985-2005 rokiem 455 guzów neuroendokrynych. Spośród 455 pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi: 215 stanowiły kobiety (47,3%) a 240 osób to mężczyźni (52,7%). Najczęściej występującymi nowotworami neuroendokrynymi były nowotwory żołądkowo-jelitowe (262 przypadki; 57,5%), następnie nowotwory neuroendokryne płuc (117 przypadków; 25,7%) [97].

Tabela 8. Rejestr nowotworów neuroendokrynych we Włoszech w latach 1985-2005 (częstość występowania różnych rodzajów nowotworu neuroendokrynych w przeliczeniu na 100 000 osób) [97].

Cecha	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety
Stadium			
Nowotwór zlokalizowany	0,2	0,2	0,2
Nowotwór z przerzutami regionalnymi	0,3	0,4	0,3
Nowotwór z przerzutami odległymi	0,2	0,2	0,1
Nieznane	0,3	0,3	0,3
Wiek (lat)			
0-64	1,1	1,1	1,1
65+	4,3	5,9	3,1
Umiejscowienie nowotworu			
Żołądek	0,1	0,1	0,1
Jelito cienkie	0,3	0,5	0,2
Jelito grube	0,3	0,3	0,4
Odbytnica	0,1	0,1	0,1
Trzustka	0,1	0,1	0,2
Płuca	0,4	0,4	0,3
Okres czasu			
1985-1994	1,1	1,3	1,1
1995-2005	1,7	1,9	1,6

Częstość występowania nowotworów neuroendokrynych wynosiła 1,5/100 000 osób (odpowiednio 1,6 w przypadku mężczyzn i 1,4 w przypadku kobiet). Najczęstszym umiejscowieniem nowotworu neuroendokrynego były: płuca (0,4/100 000 osób), jelito cienkie (0,3/100 000 osób), jelito grube (0,3/100 000 osób). W przypadku umiejscowienia guza w żołądku, odbytnicy, trzustce częstość występowania wynosiła 0,1/100 000 osób. Częściej diagnozowano pacjentów z przerzutami regionalnymi (0,3/100 000 osób) niż osoby, u których wystąpiły guzy zlokalizowane lub z przerzutami odległymi (0,2/100 000 osób). Częstość występowania nowotworu neuroendokrynego wzrasta wraz z wiekiem (w grupie wiekowej: 65-69 lat wskaźnik częstości występowania nowotworów neuroendokrynych wynosi: 5,2/100 000 osób). W tabeli poniżej przedstawiono także wskaźnik 5-letniego przeżycia w zależności od rodzaju nowotworu i płci [97].

Tabela 9. Rejestr nowotworów neuroendokrynych we Włoszech w latach 1985-2005 (5-letnie przeżycie w zależności od rodzaju nowotworu neuroendokrynego i płci) [97].

Cecha	Wszyscy	Mężczyźni	Kobiety
Stadium			
Nowotwór zlokalizowany	91,7 %	89,2 %	91,0 %
Nowotwór z przerzutami regionalnymi	72,6 %	75,2 %	67,3 %
Nowotwór z przerzutami odległymi	29,4 %	25,6 %	34,2 %
Nieznane	83,3 %	74,4 %	87,6 %
Wiek (lata)			
0-64	83,5 %	77,3 %	88,9 %
65+	71,8 %	74,1 %	68,4 %
Umiejscowienie nowotworu			
Żołądek	63,5 %	69,6 %	51,1 %
Jelito cienkie	72,9 %	79,2 %	68,3 %
Jelito grube	86,3 %	87,5 %	84,0 %
Odbytnica	76,4 %	65,2 %	84,5 %
Trzustka	62,7 %	47,9%	70,8 %
Płuca	90,5 %	87,2 %	93,5 %
Okres czasu			
1985-1994	82,6 %	81,4 %	81,9 %
1995-2005	78,3 %	74,6 %	81,9 %

Pięcioletnie przeżycie w przypadku wystąpienia nowotworu neuroendokrynego wynosi 77,5%. Można uznać, iż kobiety przeżywają dłużej niż mężczyźni. Pierwotne umiejscowienie nowotworu jest czynnikiem wpływającym na długość przeżycia. Najdłuższe przeżycie dotyczy pacjentów z nowotworem neuroendokrynym płuc (5-letnie przeżycie wynosi 90,5%), dużo krótsze przeżycie występuje w przypadku nowotworu neuroendokrynego trzustki lub żołądka (5-letnie przeżycie: 62,7% i 63,5%) [97].

W 2003 roku GETNE - *Grupo de Estudio de Tumores Neuroendocrinos* (ang. *Neuroendocrine Tumors Study Group*) stworzyła bazę danych dotyczącą nowotworów neuroendokrynych opartą na danych z 32 ośrodków w Brazylii. Wyniki dotyczące 1 000 pierwszych pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi umieszczono w tabeli poniżej [93].

Tabela 10. Rejestr nowotworów neuroendokrynych w Brazylii [93].

Pierwotne umiejscowienie nowotworu	Liczba chorych (n)	Odsetek chorych [%]
Klatka piersiowa	716	71,6
Żołądek, jelita, trzustka	202	20,2
Głowa lub szyja	15	1,5
Skóra	9	0,9
Układ moczowo-płciowy	6	0,6
Nadnercza	4	0,4
Wątroba	3	0,3
Prostata	3	0,3
Przełyk	1	0,1

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Pierwotne umiejscowienie nowotworu	Liczba chorych (n)	Odsetek chorych [%]
Piersi	2	0,2
Nerki	1	0,1
Jajnik	2	0,2
Nieznane	36	3,6

Według danych zgromadzonych w rejestrze nowotworów neuroendokrynych najczęściej przypadków dotyczyło umiejscowienia nowotworu w okolicy klatki piersiowej (71,6%) lub było związanych z żołądkiem, jelitem lub trzustką (20,2%) [93].

Częstość występowania nowotworów neuroendokrynych trzustki w Stanach Zjednoczonych nie jest obecnie znana, jednakże przeprowadzone w tym zakresie badania wskazują, iż wynosi ona poniżej 1 przypadku na 100 000 osób na rok. Informacje dotyczące przeżywalności i czynników prognostycznych u pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki są ograniczone.

Tabela 11. Charakterystyka 1 483 pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki zarejestrowanymi w bazie SEER pomiędzy 1973-2000 rokiem [77].

Typ nowotworu	Średnia (zakres)	Odchylenie standardowe
Ogółem wszyscy pacjenci	58,5 (19-95)	14,9
Pacjenci z nowotworem nieczynnym hormonalnie	58,8 (19-95)	14,7
Pacjenci z nowotworem czynnym hormonalnie	55,2 (19-93)	16,3
Płeć	Liczba	Odsetek (%)
Mężczyźni	819	55,2%
Kobiety	664	44,8%
Rasa	Liczba	Odsetek (%)
Biała	1247	84,1%
Czarna	139	9,4%
Azjatycka	69	4,7%
Inna	28	1,9%
Stopień zaawansowania nowotworu	Liczba	Odsetek (%)
Miejscowy	164	11,1%
Miejscowo zaawansowany	307	20,7%
Przerzutowy	893	60,2%
Niesklasyfikowany	119	8,0%
Stopień według GRADE	Liczba	Odsetek (%)
1	88	5,9%
2	77	5,2%
3	106	7,2%
4	40	2,7%
Niesklasyfikowany	1172	79,0%

Liczba przerzutów	Liczba	Odsetek (%)
1	1310	88,3%
≥2	173	11,7%
Rodzaj nowotworu	Liczba	Odsetek (%)
Nieczynne hormonalnie guzy neuroendokryne trzustki	1346	90,8%
Złośliwy nowotwór typu <i>insulinoma</i>	37	2,5%
Złośliwy nowotwór typu <i>gastrinoma</i>	63	4,2%
Złośliwy nowotwór typu <i>glucagonoma</i>	23	1,6%
Złośliwy nowotwór typu <i>VIP-oma</i>	14	0,9%

Według danych amerykańskich *National Cancer Institute: Surveillance Epidemiology and End Results* (NCI SEER) pomiędzy 1973-2000 rokiem w Stanach Zjednoczonych odnotowano 1 483 pacjentów w wieku 18 lat lub powyżej, u których zdiagnozowano nowotwory neuroendokryne trzustki. Większy odsetek osób zarejestrowanych w bazie SEER stanowili mężczyźni (N=819; 55,2%) w porównaniu do kobiet (N=664; 44,8%). Większość nowotworów neuroendokrynych trzustki stanowiły guzy nieczynne hormonalnie (N=1346, 90,8%), tylko 37 przypadków (2,5%) to nowotwory złośliwe typu *insulinoma*, 100 przypadków (6,7%) stanowiły nowotwory złośliwe czynne hormonalnie inne niż *insulinoma*. Zarejestrowano 63 przypadki guzów typu *gastrinoma* (4,2%), 23 przypadki guzów typu *glucagonoma* (1,6%), 14 przypadków guzów typu *VIP-oma* (0,9%). Nie odnotowano żadnego przypadku guza typu *somatostatinoma*. U większości pacjentów zdiagnozowano obecność nowotworu przerzutowego (60,2%) lub miejscowo zaawansowanego (20,7%). Częstość występowania nowotworów neuroendokrynych trzustki wyniosła 2,2/1 000 000 na rok (1,8 u kobiet i 2,6 u mężczyzn) i wzrastała wraz z wiekiem. Była wyższa u pacjentów należących do rasy czarnej niż białej [77].

Na podstawie bazy SEER opracowano także analizę przeżycia pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi w zależności od stopnia zaawansowania. W przypadku nowotworu neuroendokrynego trzustki miejscowo zaawansowanego 3-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 83%, 5-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 79%, 10-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 58%. W przypadku nowotworu neuroendokrynego trzustki z obecnością przerzutów miejscowych, 3-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 73%, 5-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 62%, 10-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 42%. Natomiast w przypadku nowotworu neuroendokrynego trzustki z obecnością przerzutów odległych, 3-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 42%, 5-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 27%, 10-letni wskaźnik przeżycia wyniósł 11%. Szczegółowe wyniki analizy przedstawiono w tabeli poniżej [91].

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Tabela 12. Analiza przeżycia pacjentów z wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnym w zależności od stopnia zaawansowania (nowotwory zdiagnozowane pomiędzy 1988-2004 rokiem) [91].

Pierwotne umiejscowienie nowotworu	Nowotwór miejscowo zaawansowany				Nowotwór z przerzutami regionalnymi				Nowotwór z przerzutami odległymi			
	Przeżycie (mediana – miesiące)	Wskaźnik przeżycia [%]			Przeżycie (mediana – miesiące)	Wskaźnik przeżycia [%]			Przeżycie (mediana – miesiące)	Wskaźnik przeżycia [%]		
		3-letni	5-letni	10-letni		3-letni	5-letni	10-letni		3-letni	5-letni	10-letni
Grasica	92	93	93	52	68	78	65	49	40	62	32	0
Płuca	NR	89	84	70	150	77	72	56	17	34	27	15
Trzustka	NR	83	79	58	111	73	62	46	27	42	27	11
Wątroba	47	64	43	-	14	32	27	-	12	34	26	0
Żołądek	163	80	73	56	76	75	65	43	13	33	25	9
Dwunastnica	112	80	68	48	69	75	55	44	57	60	46	27
Jelito czcze	115	73	65	49	107	83	71	46	65	70	54	30
Jelito ślepe	135	74	68	55	107	78	71	44	55	61	48	23
Jelito grube	NR	90	85	74	52	60	46	33	7	20	14	6
Odbytnica	NR	94	90	80	90	74	62	47	26	37	24	3

NR – nie osiągnięto.

2.6. Nowotwory neuroendokrynne trzustki jako choroba rzadka

Na podstawie przedstawionej liczebności pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki w Polsce (rozdział 2.5.), analizowaną jednostką chorobową można zakwalifikować do grona **chorób rzadkich**.

Nie ma powszechnie przyjętej międzynarodowej definicji choroby rzadkiej i ultraradkiej. Ogólnie choroby te definiuje się jako występujące w populacji z częstością odpowiednio nie większą niż 5/10 000 osób i 1/50 000 osób. Jest to kryterium przyjęte w Unii Europejskiej [78], [79]. W Wielkiej Brytanii termin ten oznacza chorobę, której występowanie nie przekracza jednego przypadku na 50 000 osób [78]. Natomiast, w Polsce obowiązuje definicja choroby rzadkiej przedstawiona przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w załączniku nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe). Informuje ona, że **choroba rzadka występuje z częstością ≤ 5 przypadków na 10 000 osób** [80].

Szacuje się, że obecnie zidentyfikowanych jest około 7 000 chorób rzadkich, które mogą dotyczyć w przybliżeniu 30-40 milionów (6-8%) mieszkańców Unii Europejskiej [79]. Około 80% chorób rzadkich ma podłoże genetyczne, ale innym powodem może być również oddziaływanie czynników środowiskowych podczas ciąży lub późniejszych lat życia, a nowe przypadki chorób są regularnie opisywane w literaturze medycznej [81], [92]. W Polsce szacuje się, że na choroby rzadkie łącznie cierpi 1,3 - 2,6 miliona pacjentów [103]. Choroby rzadkie często prowadzą do zgonu: 35% osób z chorobami rzadkimi umiera w pierwszym roku życia, 12% w wieku do 15. roku życia [82].

Rzadkie choroby są poważnym problemem zdrowotnym dla społeczeństwa i mają priorytetowe znaczenie w programach Unii Europejskiej dotyczących zdrowia i badań naukowych [83], [92]. Unia Europejska wspiera optymalną profilaktykę, diagnozowanie i leczenie rzadkich chorób w Europie przez tworzenie sieci, organizowanie wspólnych szkoleń, a także dzielenie się doświadczeniem i wiedzą. W czerwcu 2009 roku Rada Unii Europejskiej zaleciła państwom członkowskim ustanowienie i realizację planu lub strategii, których celem będzie ukierunkowanie i zorganizowanie działań w dziedzinie rzadkich chorób w ramach istniejącego systemu zdrowotnego i socjalnego [79].

W Polsce w dniu 21 lipca 2008 roku został powołany przez Ministra Zdrowia Zespół ds. Chorób Rzadkich [92], [104]. Zespół ma charakter opiniodawczo-doradczy. W skład Zespołu wchodzi

przedstawiciele: Ministerstwa Zdrowia, Narodowego Funduszu Zdrowia, Agencji Oceny Technologii Medycznych, Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, a także przedstawiciele środowisk lub organizacji pozarządowych zrzeszających osoby cierpiące na choroby rzadkie, przemysłu farmaceutycznego i naukowców. Prace Zespołu służą dążeniu do zapewnienia dostępu do informacji, diagnostyki, terapii i opieki dla chorych na choroby rzadkie. W oparciu o rekomendacje Zespołu Minister Zdrowia podejmuje decyzję o zakwalifikowaniu świadczenia jako gwarantowanego i objęcia odpowiednim mechanizmem finansowania: wykazy leków refundowanych, programy lekowe i inne [104], [105].

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu chorób rzadkich są określane zwyczajową nazwą „leków sierocych” (ang. *orphan drugs*). Genezę nazwy „sieroce” stanowi fakt bardzo małej liczby chorych, co powodowało, iż chorzy ci nie znajdowali się w obszarze atrakcyjnym inwestycyjnie z punktu widzenia firm farmaceutycznych. Z finansowego punktu widzenia, prowadzenie badań nad danym produktem przy stosunkowo nielicznej grupie chorych wiązało się z niską stopą zwrotu, co mogło zniechęcać do działań w tym obszarze [92].

Z punktu widzenia dopuszczenia do obrotu przez Komitet ds. Leków Sierocych Unii Europejskiej (ang. *The Committee for Orphan Medicinal Products*) lek jest kwalifikowany jako sierocy, jeśli:

- stosuje się go u mniej niż 5/10 000 osób w populacji,
- w przewlekłych chorobach: zagrażających życiu lub mogących prowadzić do poważnych konsekwencji zdrowotnych, gdy przychody ze sprzedaży nie pokryją kosztów inwestycyjnych bez dodatkowego wsparcia,
- nie ma skutecznych technologii opcjonalnych lub jeśli takie technologie są, ale nie przynoszą satysfakcjonujących korzyści zdrowotnych [81].

Największa liczba zarejestrowanych przez Europejską Agencję do spraw Leków (EMA) sierocych produktów leczniczych odnosi się do leków przeciwnowotworowych i immunomodulujących – 47% (29 leków). Kolejna grupa to leki skierowane na leczenie chorób przewodu pokarmowego i metabolicznych – 19% (10 leków), 10% dotyczy ośrodkowego układu nerwowego (6 leków), 6% układu sercowo-naczyniowego (4 leki), 18% leków odnosi się do pozostałych wskazań [92].

Mając na uwadze przewlekły charakter nowotworów neuroendokrynych trzustki i niewielką liczbę chorych dotkniętych tym rodzajem nowotworu, produkt leczniczy Afinitor® (ewerolimus) stosowany w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym można zaklasyfikować jako lek sierocy, mający priorytetowe znaczenie w decyzjach refundacyjnych.

2.7. Rokowanie

W przypadku nowotworów neuroendokrynych czynnikami decydującymi o przeżywalności są: rodzaj komórek neuroendokrynych, stan węzłów chłonnych oraz wskaźnik proliferacyjny Ki-67. Do niekorzystnych rokowniczo czynników zalicza się: obecność objawów klinicznych, większy rozmiar guza pierwotnego, zwiększone stężenie chromograniny A, obecność hormonalnie czynnych produktów ubocznych wytwarzanych przez komórki nowotworowe oraz duży wskaźnik proliferacyjny [86].

Przebieg guzów neuroendokrynych trzustki jest zwykle mniej agresywny niż raka gruczołowego trzustki. Rokowanie w dużej mierze zależy jednak od stopnia zaawansowania choroby w momencie rozpoznania [1].

Guzy typu *insulinoma* w 90% są guzami o łagodnym przebiegu, w około 10% przypadków są to guzy mnogie, najczęściej są one wówczas skojarzone z zespołem mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 1 (MEN1, ang. *Multiple Endocrine Neoplasia 1*) [1]. Złośliwa postać *insulinoma* charakteryzuje się znacznie krótszym przeżyciem. Przeżycie 10-letnie u pacjentów ze złośliwą postacią choroby wynosi około 30%, podczas gdy u chorych z niezłośliwą postacią choroby – około 90% [4]. W guzach wysoko zróżnicowanych złośliwy przebieg jest najczęściej obecny w przypadku *gastrinoma*, o czym świadczy wyłącznie obecność przerzutów do węzłów chłonnych lub wątroby przy braku cech histologicznej złośliwości. Złośliwy charakter ma 60-90% przypadków tego nowotworu. Nowotwór ten może dawać przerzuty do węzłów okołodwunastniczych lub okołotrzustkowych i wątroby oraz niekiedy do kości. W przypadku guza typu *gastrinoma* rokowanie zależy od obecności zmian przerzutowych w wątrobie [18]. Przeżycie 10-letnie u chorych bez przerzutów wynosi 90-100%, a u pacjentów z przerzutami 10-20% [1]. *Glucagonoma* jest nowotworem zazwyczaj rozpoznawanym późno. W momencie rozpoznania wielkość guza przekracza zwykle 4 cm, a przerzuty stwierdza się u 50-80% chorych [4]. W około 75% nowotworów trzustki typu *somatostatinoma* w chwili rozpoznania są guzami przerzutowymi. Zwykle wielkość ogniska pierwotnego przekracza 5 cm [4]. Większość nowotworów typu *VIP-oma* rozpoznaje się jako guzy przekraczające 2 cm średnicy, z obecnymi przerzutami (50-60% chorych) najczęściej do węzłów chłonnych i wątroby [4]. Guzy nieczynne hormonalnie w 75% są zmianami łagodnymi, rozpoznawanymi w momencie osiągnięcia dużych rozmiarów, co staje się przyczyną objawów uciskowych, procesów zaporowych w drogach żółciowych lub w dwunastnicy [75].

2.8. Leczenie

Leczenie zachowawcze: W leczeniu zachowawczym *insulinoma* stosuje się diazoksyd, który podawany doustnie działa hiperglikemicznie, hamując wydzielanie insuliny. Łącznie z diazoksydem często stosuje się hydrochlorotiazyd przeciwdziałający obrzękom i hiperkaliemii, które mogą wystąpić po podaniu diazoksydu, a jednocześnie nasila on jego hiperglikemiczne działanie [8]. Wydzielanie kwasu solnego w zespole Zollingera-Ellisona mogą skutecznie zmniejszyć inhibitory pompy protonowej i leki blokujące receptory histaminowe H₂, a leki przeciwbiegunkowe, indometacyna i lit mogą być przydatne w leczeniu biegunki w przebiegu *VIP-oma* [15].

Leczenie chirurgiczne: Leczenie chirurgiczne jest możliwe na każdym etapie zaawansowania choroby. Zakres zabiegu zależy od lokalizacji zmiany pierwotnej – w przypadku guzów głowy trzustki przeprowadza się zwykle resekcję trzustkowo-dwunastniczą, w przypadku guzów ogona trzustki – zabiegi dystalnej resekcji trzustki z usunięciem śledziony lub bez usunięcia, w przypadku guzów trzonu trzustki wielkości poniżej 2 cm – zabiegi enukleacji guza lub enukleacji w połączeniu z częściową resekcją trzustki. W chorobie zaawansowanej stosuje się paliatywne zabiegi cytoredukcyjne [1]. Operacja cytoredukcyjna obejmuje resekcję guza, ablacyjno radio- i krioterapię, które mają na celu poprawę objawów klinicznych i utrzymanie dobrej jakości życia chorych [75].

Terapia biologiczna

Analogi somatostatyny. W ostatnich latach nastąpił istotny postęp w zakresie poprawy właściwości farmakokinetycznych analogów somatostatyny, które obecnie są dostępne w postaci preparatów o przedłużonym uwalnianiu [76]. Stosowanymi obecnie w guzach neuroendokrynych (w tym guzach trzustki) analogami somatostatyny są oktreotyd – dostępny w dawkach 10, 20 i 30 mg, podawany domięśniowo co 3-4 tygodnie oraz lanreotyd stosowany w dawkach 60, 90 i 120 mg, podawany co 4-6 tygodni podskórnie. W fazie badań klinicznych w leczeniu guzów neuroendokrynych pozostaje pasyreotyd (SOM 230) – analog somatostatyny wykazujący powinowactwo do większej liczby receptorów somatostatynowych niż wymienione powyżej oktreotyd i lanreotyd [1]. Należy pamiętać, że analogi somatostatyny nie są leczeniem pierwszego rzutu w dwóch najczęstszych hormonalnie guzach trzustki: *insulinoma* i *gastrinoma*. W 50% przypadków guzy produkujące insulinę nie wykazują ekspresji receptorów SSTR2 i SSTR5, jednakże w złośliwych przypadkach *insulinoma* można uzyskać redukcję objawów klinicznych, gdyż guzy te oprócz insuliny produkują gastrynę i glukagon. U chorych z *insulinoma* należy zachować szczególną ostrożność, gdyż analogi somatostatyny mogą nasilać hipoglikemię. W przypadku złośliwych *gastrinoma* leczonych pierwotnie inhibitorami pompy protonowej lub H₂-blokerami w połączeniu z zabiegiem chirurgicznym zastosowanie analogów somatostatyny może okazać się skuteczne w łagodzeniu objawów choroby [12].

Interferon alfa. Przeciwnowotworowe działanie interferonu alfa polega na bezpośrednim wpływie na proliferację, apoptozę, różnicowanie i angiogenezę. Interferon alfa działa również immunomodulująco oraz indukuje procesy włóknienia w przerzutach, głównie do wątroby. Wyniki przeprowadzonych badań u chorych z rakowiakiem i guzami GEP NET umiejscowionymi w trzustce dowodzą, że przeciętna odpowiedź biochemiczna i opanowanie objawów klinicznych wynosi odpowiednio 40-70% oraz 44% przy czym wpływ na zmniejszenie masy guza występuje tylko w 11% [15]. Podczas stosowania interferonu alfa działania niepożądane występują częściej niż podczas stosowania analogów somatostatyny. Najczęściej są łagodne i niezbyt uciążliwe [17]. W Polsce nie ma mamy dotychczas własnych doświadczeń ze stosowaniem interferonu alfa w przypadku nowotworów neuroendokrynnych układu pokarmowego [14].

Radioterapia izotopowa: Radioterapia izotopowa to celowana peptydowa terapia z zastosowaniem analogów somatostatyny znakowanych radioizotopem [1]. Początkowo stosowano izotop ^{111}In emitujący elektrony Augera. Obecnie wykorzystywane są emiter promieniowania β -itr 90 (^{90}Y) oraz β i γ -lutet 177 (^{177}Lu) o różnych energiach i zakresach [13]. Do leczenia radioizotopowego kwalifikuje się pacjentów z rozsianym procesem nowotworowym lub w przypadku nieresekcyjności guza pierwotnego, w tym również chorych po nieradykalnym leczeniu chirurgicznym. Warunkiem koniecznym do zakwalifikowania pacjenta do radioterapii izotopowej jest stwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych do powierzchni komórek guza i/lub zmian przerzutowych [1].

Leczenie ^{131}I -mIBG: Ma charakter paliatywny – rozważane jest u chorych z ujemną scyntyografią receptorową i gromadzeniem mIBG (meta-jodobenzylguanidyny) w guzie i w przerzutach [14].

Chemioterapia: Chemioterapia jest rzadko stosowanym leczeniem systemowym w przypadku guzów neuroendokrynnych ze względu na jej niską skuteczność w tej grupie nowotworów (poniżej 30% odpowiedzi na leczenie) [1]. Skuteczność chemioterapii w przypadku wysoko zróżnicowanych raków neuroendokrynnych trzustki jest znacznie większa niż w przypadku nowotworów o innym umiejscowieniu [5]. Najczęściej stosowane schematy chemioterapii to: streptozocyna z doksyrubicyną lub 5-fluorouracylem – wykorzystywane w przypadku nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki o niskiej do średniej aktywności proliferacyjnej, kiedy podawana uprzednio bioterapia nie przynosi oczekiwanych efektów. Kolejnym, stosowanym w przypadku nisko zróżnicowanych raków neuroendokrynnych trzustki schematem chemioterapii jest połączenie cisplatyny i etopozydu. Dakarbazyna jest również lekiem zalecanym w nisko zróżnicowanych rakach neuroendokrynnych trzustki, gdy bioterapia i chemioterapia z zastosowaniem streptozocyny nie przyniosły rezultatu. Prowadzone są także badania kliniczne dotyczące wykorzystania nowych schematów chemioterapii z zastosowaniem: temozolomidu, oksaliplatyny oraz kapecytabiny [1].

Terapia celowana: Komórki guzów neuroendokrynych, w tym guzów neuroendokrynych trzustki wykazują ekspresję różnych czynników wzrostu oraz ich receptorów, takich jak: śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF), czynnik wzrostu płytek krwi (PDGF) i jego receptor (PDGFR), czynnik wzrostu fibroblastów (bFGF), insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1 (IGF-1R) oraz receptor czynnika wzrostu naskórka (EGFR). Wiele receptorów wykazuje aktywność kinazy tyrozynowej [1]. Poniżej w tabeli przedstawiono terapie celowane stosowane w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki, które poddano ocenie w trwających obecnie badaniach klinicznych II i III fazy.

Tabela 13. Badania kliniczne II lub III fazy nowych terapii celowanych stosowanych u chorych z nowotworami neuroendokrynymi trzustki [16].

Lek	Miejsce działania	Typ nowotworu
Badania II fazy		
Sorafenib	VEGFR-2-3, PDGFR-β, FLT3, c-kit, RET	pNET i pozostałe GEP NET
Temsirolimus	mTOR	pNET i pozostałe GEP NET
Gefitinib	EGFR	pNET i pozostałe GEP NET
Vatalanib	VEGFR-1-3, PDGFR-β, c-kit	GEP NET (w tym pNET)
Ewerolimus	mTOR	GEP NET (w tym pNET)
[Lu-DOTA0, Tyr3], oktreotyd	Receptory somatostatyny	GEP NET (w tym pNET)
Imatynib	PDGFR-α, PDGFR-β, BCR-ABL, c-kit	NET
Bewacyzumab	VEGF	pNET i pozostałe GEP NET
Badania III fazy		
Sunitynib	VEGFR-1-3, PDGFR-α, PDGFR-β, c-kit, RET, CSF-1R, FLT3	pNET

GEP NET – nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego, pNET – nowotwory neuroendokryne trzustki.

Sunitynib. Interesujące wydają się wyniki badań klinicznych z zastosowaniem inhibitora kinaz tyrozynowych – sunitynibu, a w tym badania III fazy, w których porównywano działanie sunitynibu z place u pacjentów z wysoko zróżnicowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki, u których zaobserwowano progresję w ciągu 6 miesięcy od uprzednio stosowanego leczenia – stwierdzono, że średni czas przeżycia wolnego od progresji choroby wynosił 11,1 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem oraz 5,5 miesiąca w grupie przyjmującej placebo [1], [96].

Ewerolimus. Bardzo obiecujące są też wyniki badań klinicznych z zastosowaniem inhibitorów kinazy tyrozynowej mTOR, do których należy ewerolimus. W badaniach *in vitro* wykazano, iż hamuje on proliferację, jak również aktywuje apoptozę komórek guzów neuroendokrynych [1]. Efektywność leku ewerolimus w badaniach klinicznych oceniano m.in. w połączeniu z długodziałającym analogiem somatostatyny (badanie II fazy) lub z najlepszym leczeniem wspomagającym (badanie III fazy). W badaniu II fazy porównywano efektywność kliniczną leku ewerolimus podawanego samodzielnie oraz w kombinacji z długodziałającym analogiem somatostatyny (oktreotyd) u pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynymi trzustki z progresją po stosowanej uprzednio chemioterapii — obserwowano lepszą odpowiedź (zmniejszenie wielkości guza i stabilizację choroby)

w przypadku stosowania dwóch leków (84,4% w grupie pacjentów otrzymujących ewerolimus oraz analog somatostatyny vs 77% w grupie leczonej wyłącznie inhibitorem kinazy mTOR). Istotnie dłuższy był również czas przeżycia wolnego od progresji (16,7 miesiąca vs 9,7 miesiąca) [1], [106]. W lutym 2011 roku opublikowano wyniki badania o akronimie RADIANT-3, w którym również obserwowano dłuższy czas przeżycia wolnego od progresji choroby w grupie pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi trzustki, którym podawano ewerolimus (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym) w porównaniu do grupy chorych otrzymujących placebo (w skojarzeniu z najlepszym leczeniem wspomagającym), odpowiednio 11 miesięcy vs 4,6 miesiąca [1], [89].

Przedstawione powyżej wyniki badań klinicznych wskazują, iż **przy zastosowaniu terapii celowanej można kontrolować nie tylko objawy chorobowe często towarzyszące guzom neuroendokrynnym trzustki, ale również wzrost guza i hamować postęp choroby nowotworowej, a nawet doprowadzić do jej remisji**. Pomimo, iż leczenie chirurgiczne pozostaje nadal najbardziej radykalną, przynajmniej w części przypadków, metodą leczenia, to zarówno terapia radioizotopowa, jak i terapia celowana, stwarzają szansę na zahamowanie postępu procesu nowotworowego oraz wydłużenie czasu przeżycia również u chorych z zaawansowanym w chwili rozpoznania procesem nowotworowym [1].

2.9. Wytyczne praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*)

W celu uzyskania informacji o wytycznych postępowania klinicznego w leczeniu chorych na nowotwory neuroendokrynnie trzustki przeszukano strony internetowe takich organizacji jak:

- Polska Unia Onkologii (PUO) [18],
- Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych [2],
- *European Society for Medical Oncology* (ESMO) [21], [133],
- *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS) [22], [23], [24], [25], [128],
- *UK and Ireland Neuroendocrine Tumour Society* (UKI NETS) [26],
- *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM) [29],
- *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) [30],
- *American Cancer Society* (ACS) [31],
- *National Cancer Institute* (NCI) [33],
- *Alberta Health Services* [34],
- *The North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS) [35],
- *Clinical Oncological Society of Australia* (COSA) [36].

Dodatkowo przeszukano także strony internetowe: Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej (PTOK), Polskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), *Alberta Health Services*, *World Health Organization* (WHO), gdzie nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących nowotworów neuroendokrynych trzustki [19], [20], [27], [28], [31], [34], [37].

2.9.1. Polskie wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne Polskiej Unii Onkologii (PUO), 2011 [18]

W 2011 roku, przygotowane zostało kompleksowe opracowanie pt. „Zalecenia diagnostyczno-terapeutyczne w nowotworach złośliwych”, które zawiera między innymi wytyczne postępowania w nowotworach neuroendokrynnego układu pokarmowego. Zalecenia reprezentują stanowisko autorów odnośnie najbardziej uzasadnionego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach neuroendokrynych m.in. trzustki.

W zależności od stopnia zaawansowania choroby w ramach leczenia operacyjnego rekomenduje się: wycięcie guza, częściową resekcję trzustki lub pankreatoduodenektomię. U pacjentów z guzem gastrynowym zaleca się stosowanie inhibitorów pompy protonowej, w przypadku innych guzów czynnych hormonalnie - analogi somatostatyny, natomiast jeśli dojdzie do rozwoju choroby nowotworowej – chemioterapię, terapię izotopową lub bioterapię. Podstawową rolę w farmakoterapii hormonalnie czynnych nowotworów neuroendokrynych odgrywają analogi somatostatyny, które zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych oraz kontrolują objawy choroby, a także hamują jej progresję.

Skuteczność chemioterapii w przypadku wysoko zróżnicowanego nowotworu neuroendokrynnego układu pokarmowego jest znacznie większa w odniesieniu do nowotworów wywodzących się z trzustki niż w przypadku innych nowotworów neuroendokrynych układu pokarmowego. W przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki istnieją dowody o skuteczności schematów zawierających streptozocynę.

W nowotworach neuroendokrynych rozważa się obecnie możliwości leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem (oba leki zarejestrowane w wysoko zróżnicowanych nowotworach neuroendokrynych trzustki).

Wytyczne Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych, 2010 [2]

Obecnie leczenie analogami somatostatyny uznaje się za „złoty standard” postępowania w przypadku guzów neuroendokrynych. Analogi somatostatyny znajdują zastosowanie w leczeniu zaawansowanej choroby zarówno w przypadku guzów hormonalnie czynnych, jak i nieczynnych – zgodnie z ogólnymi zasadami. Leki te nie tylko zmniejszają wydzielanie hormonów i substancji biologicznie czynnych i kontrolują objawy choroby, ale także hamują progresję choroby.

W leczeniu farmakologicznym hipoglikemii w przebiegu guza insulinowego podstawowe znaczenie ma diazoksyd (50-300 mg/dobę, maksymalnie do 600 mg/dobę). Jest to najskuteczniejszy lek zapobiegający hipoglikemii, może jednak wywoływać działania niepożądane, takie jak: obrzęki, przyrost masy ciała, uszkodzenie nerek oraz hirsutyzm. W związku z powyższym, do terapii diazoksydem dość często włącza się hydrochlorotiazyd w dawce 25 mg/dobę, który przeciwdziała obrzękom oraz zapobiega hiperkaliemii, nasila też hiperglikemiczne działanie diazoksydu. W kontroli glikemii przydają się także czasami antagoniści wapnia (werapamil) oraz fenytoina, a w przypadkach opornych skuteczne mogą być glikokortykosteroidy. Analogi somatostatyny - oktreotyd i lanreotyd - można stosować u tych chorych, u których komórki guza wykazują ekspresję receptorów typu 2, natomiast w pozostałych przypadkach mogłyby one nasilać hipoglikemię. Podstawowym celem w leczeniu chorych, u których stwierdzono guza gastrynowego jest wyleczenie owrzodzeń żołądka i opanowanie hipergastrynemii. Inhibitory pompy protonowej pozwalają opanować hipersekrecję kwasu żołądkowego u współpracujących chorych, tolerujących terapię lekami doustnymi (dla omeprazolu - 2 razy dziennie w dawkach 60-120 mg/d). Blokery receptora histaminowego H2 nie są zalecane. Skuteczność chemioterapii wysoko zróżnicowanych raków neuroendokrynych trzustki jest znacznie większa niż w przypadku nowotworów o innym umiejscowieniu. W przypadku guzów neuroendokrynych trzustki o wysokim zróżnicowaniu największą aktywność w monoterapii (odsetek odpowiedzi - 20-30%) wykazują streptozocyna, doksorubicyna, fluorouracyl, dakarbazyna i temozolomid.

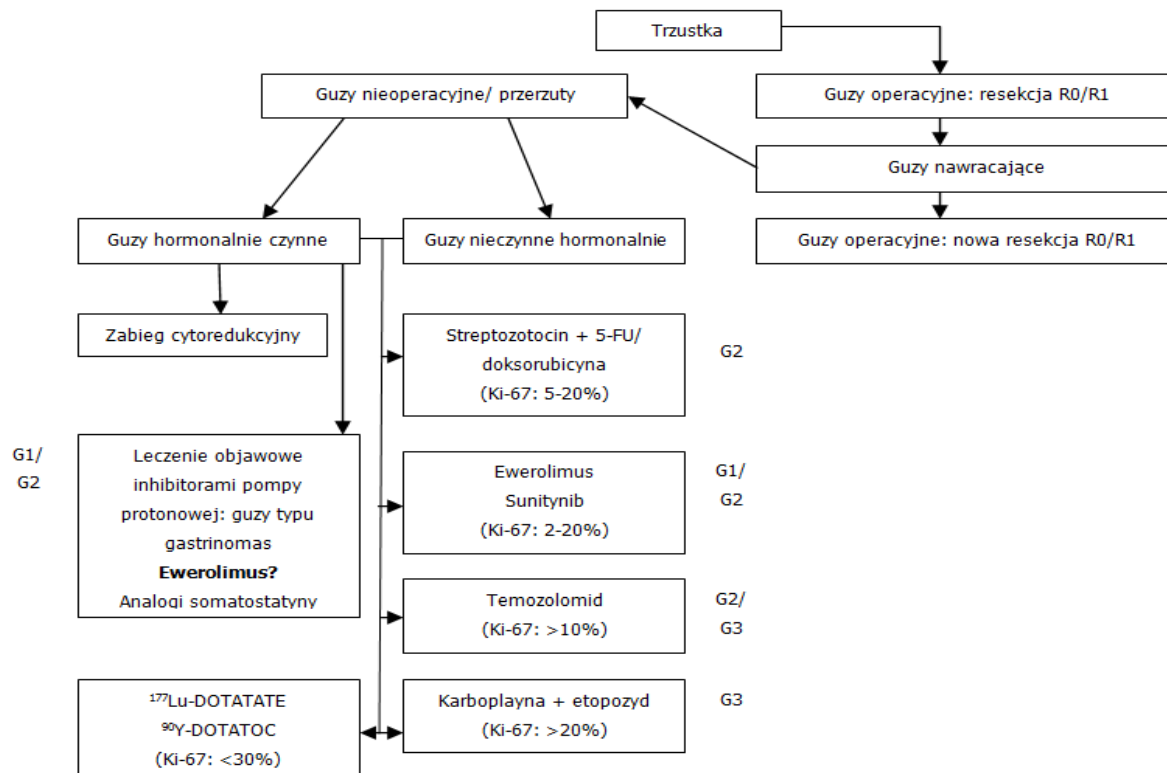
2.9.2. Światowe wytyczne praktyki klinicznej

Wytyczne *European Society for Medical Oncology (ESMO)*, 2010 [21], 2012 [133],

European Society for Medical Oncology (ESMO) wydało w 2010 roku [21] wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych, które zostały zaktualizowane w 2012 roku [133].

Leczenie biologiczne, analogi somatostatyny i interferon-alfa okazały się skuteczne w zwalczaniu objawów związanych z produkcją hormonów (rakowiak, VIP-oma, *glucagonoma*). Zastosowanie tego typu leczenia w innych nowotworach jest przedmiotem dyskusji.

Poniżej przedstawiono schemat postępowania w żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworach neuroendokrynych opracowany przez *European Society for Medical Oncology* (ESMO).



Schemat 1. Terapia żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych [133].

Wytyczne praktyki klinicznej wydane przez ESMO wspominają o zarejestrowanym w oparciu o wyniki badań III fazy wskazaniu dla ewerolimusu i sunitynibu w leczeniu pNET. **Zgodnie z przedstawionym w wytycznych algorytmem leczenia ewerolimus i sunitynib stosuje się u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67 2-20%** [133].

Wytyczne *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), 2006 [22], [23], [24], [25], 2012 [128]

U pacjentów z nowotworami typu *gastrinoma* nadmierne wydzielanie kwasu solnego może być zmniejszone poprzez stosowanie inhibitorów pompy protonowej. W ramach terapii biologicznej stosuje się analogi somatostatyny lub interferon. Ich rola jest jednak kontrowersyjna i poddana ocenie w badaniach klinicznych [22].

W przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki wysoko zróżnicowanych typu *insulinoma* zaleca się stosowanie diazoksydu w celu kontroli hipoglikemii. Analogi somatostatyny (oktreotydy,

lanreotyd) mogą być skuteczne w zapobieganiu hipoglikemii u chorych z guzem, który wykazuje ekspresję receptora somatostatynowego typu 2 [23].

Zaleca się stosowanie analogów somatostatyny w przypadku kontroli objawów rzadko występujących nowotworów neuroendokrynnych trzustki czynnych hormonalnie, zwłaszcza u pacjentów z *VIP-oma* i *glucoganoma*. Przydatnym lekiem może okazać się również interferon. Chemioterapia systemowa (streptozotocyna + 5-fluorouracyl lub doksorubicyna) jest zarezerwowana dla pacjentów z rzadko występującymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki czynnymi hormonalnie, u których doszło do progresji choroby lub wystąpiły przerzuty [24].

U pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki nieczynnymi hormonalnie w ramach bioterapii rekomendowane jest stosowanie analogów somatostatyny jako pierwszej linii leczenia nowotworów progresywnych z niskim wskaźnikiem proliferacji. Leczenie skojarzone analogów somatostatyny z interferonem nie zwiększa skuteczności terapeutycznej. Chemioterapia jest wskazana w przypadku progresji nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieczynnych hormonalnie po niepowodzeniu leczenia biologicznego. U pacjentów z obecnością guza o niskim wskaźniku proliferacji stosuje się 5-fluorouracyl i streptozotocynę, a u pacjentów o wysokim wskaźniku proliferacji – cisplatynę i etopozyd [25].

W wytycznych ENETS z 2012 roku everolimus (i sunitynib) jest rekomendowany jako nowa opcja terapeutyczna dla pacjentów z nieoperacyjnym postępującym pNET stosowana jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii [128].

Wytyczne UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society (UKI NETS), 2012 [26]

UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society (UKI NETS) wydało w 2012 roku wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych (GEP-NETs), które stanowią aktualizację wytycznych wydanych w 2005 roku.

Leczenie z wyboru w przypadku nieoperacyjnych nowotworów żołądkowo-jelitowo-trzustkowych (4 poziom dowodów, rekomendacja C według GRADE) obejmuje: analogi somatostatyny, bioterapię, leczenie celowane, radionukleotydowe, leczenie lokoregionalne (ablacja, chemoembolizacja, chemioterapia).

Chemioterapia może być stosowana w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki, nieoperacyjnych lub z obecnością przerzutów (1 poziom dowodów, rekomendacja A według GRADE).

Według wytycznych *UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society* ewerolimus oraz sunitynib mogą być stosowany w leczeniu pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami), wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki, u których doszło do progresji choroby (progresja choroby udowodniona w badaniu radiologicznym w ciągu 12 miesięcy), (1 poziom dowodów, rekomendacja A według GRADE).

Wytyczne *Spanish Society of Medical Oncology (SEOM), 2011* [29]

Spanish Society of Medical Oncology (SEOM) wydało w 2011 roku wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych (GEP-NETs).

W przypadku nowotworów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych bezobjawowych jeśli jest to możliwe przeprowadza się zabieg chirurgiczny (resekcję zajętego chorobą narządu). W przypadku nowotworów neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych bezobjawowych, nieoperacyjnych zaleca się monitorowanie wzrostu guza za pomocą tomografii komputerowej co 3 do 6 miesięcy. U pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, objawowymi, lub u których doszło do progresji choroby jeśli jest to możliwe także przeprowadza się zabieg chirurgiczny (resekcję zajętego chorobą narządu).

Natomiast u pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi żołądkowo-jelitowo-trzustkowymi, nieoperacyjnymi, objawowymi, lub u których doszło do progresji choroby zaleca się stosowanie:

- lokoregionalnej terapii (głównie w przypadku chorób wątroby),
- leczenia radioizotopowego (w przypadku nowotworów reagujących na oktreoskan lub meta-jodobenzyloguanidynę),
- terapii systemowej:
 - analogów somatostatyny,
 - interferonu,
 - chemioterapii (streptozocyna + 5-fluorouracyl lub doksorubicyna),
 - leczenia celowanego (w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki: sunitynib lub ewerolimus).

Wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN), 2012* [30]

W przypadku pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki nieoperacyjnymi i/lub z przerzutami odległymi, bezobjawowymi ze stabilną chorobą poprzestaje się na monitorowaniu poziomu markerów biochemicznych co 3-12 miesięcy.

W przypadku pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki nieoperacyjnymi i/lub z przerzutami odległymi, u których doszło do progresji choroby zaleca się stosowanie:

- ewerolimusu (**10 mg/dobę**),
- sunitynibu (37,5 mg/dobę),
- chemioterapii cytoredukcyjnej (kapecytabina, dakarbazyna, doksorubicyna, 5-fluorouracyl, streptozocyna, temozolomid),
- miejscowej terapii wątroby (embolizacja tętnicy wątrobowej, chemoembolizacja, radioembolizacja),
- chirurgii cytoredukcyjnej/terapii ablacyjnej (wykorzystującej techniki ablacyjne: częstotliwość radiową, mikrofałe, krioterapię),
- można rozważyć podanie oktreotydu, jeśli nie jest już stosowany (oktreotyd powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z guzami typu *insulinoma*, gdyż może doprowadzić do przejściowego pogorszenia hipoglikemii; zaleca się stosowanie oktreotydu 150-250 mg SC TID (krótkodziałający) lub oktreotydu LAR (długodziałający) 20-30 mg IM co 4 godziny; konieczne jest zwiększenie dawki i częstości podania leku w celu lepszej kontroli objawów; krótkodziałający oktreotyd można przyjmować razem z oktreotydem długodziałającym w celu szybkiego złagodzenia objawów choroby; oktreotyd może być stosowany w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami.).

Przedstawione wytyczne *National Comprehensive Cancer Network (NCCN)* z 2012 roku oparte są na niższym poziomie dowodów (kategoria 2B).

Wytyczne *American Cancer Society (ACS)*, 2011 [32]

W przypadku nieoperacyjnych nowotworów neuroendokrynnych trzustki o powolnym wzroście leczenie ogranicza się do monitorowania parametrów laboratoryjnych pacjenta. Leczenie pacjentów z nowotworami neuroendokrynnymi trzustki, u których doszło do przerzutów można uznać za leczenie objawowe. W ramach leczenia objawowego stosuje się: oktreotyd, diazoksyd lub inhibitory pompy protonowej. **W momencie, gdy pacjent dopiero rozpoczyna terapię rekomenduje się stosowanie leków: sunitynib lub ewerolimus.**

Wytyczne *National Cancer Institute (NCI)*, 2012 [33]

Skutecznymi lekami mającymi na celu zmniejszeniu objawów nowotworów neuroendokrynnych trzustki są analogi somatostatyny.

W ramach chemioterapii nowotworów neuroendokrynych trzustki zaleca się stosowanie leku: streptomycyna, doksorubicyna, 5-fluorouracyl, chlorozotocyna, dakarbazyna, temozolomid. Leki te stosuje się w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi lekami. Wykazano, że mają one działanie przeciwnowotworowe, jednakże dowody dotyczące wpływu chemioterapii na całkowity czas przeżycia są słabe lub niekiedy nawet sprzeczne.

W ostatnim czasie wykazano również skuteczność leków działających systemowo: inhibitorów kinazy tyrozynowej (np. sunitynibu), temozolomidu, inhibitorów czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego, **inhibitorów kinazy mTOR (np. ewerolimusu).**

Wytyczne *The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS), 2010* [35]

Leczenie pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki zależy od rodzaju wydzielanego hormonu.

U pacjentów z nowotworem neuroendokrynym trzustki typu *insulinoma* w celu kontroli objawów hipoglikemii podaje się diazoksyd (200-600 mg/dobę). Długodziałające analogi somatostatyny (oktreotyd, lanreotyd) kontrolują objawy hipoglikemii u powyżej 50% osób bez obecności przerzutów. Należy je jednak stosować ostrożnie, gdyż w niektórych przypadkach mogą pogorszyć hipoglikemię. **Najnowsze badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów wykazały, że inhibitory kinazy mTOR (rapamycyna i ewerolimus) mogą także kontrolować objawy hipoglikemii u chorych z przerzutami.**

W przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki typu *gastrinoma* stosuje się następujące leki: antagoniści receptora histaminowego H2 i receptora inhibitorów pompy protonowej (omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol), które umożliwiają kontrolowanie nadmiernego wydzielania kwasu solnego.

Chemioterapia w przypadku nowotworów neuroendokrynych trzustki obejmuje leczenie skojarzone za pomocą: streptomycyny i doksorubicyny; streptomycyny i fluorouracylu; streptomycyny, doksorubicyny i fluorouracylu.

W ramach leczenia biologicznego często stosuje się analogi somatostatyny, które są dobrze tolerowane przez pacjentów. Ostatnio prowadzone badania sugerują, że bewacyzumab, sunitynib, sorafenib mogą mieć umiarkowane działanie przeciwnowotworowe u chorych na złośliwe nowotwory neuroendokryne trzustki.

Wytyczne *Clinical Oncological Society of Australia (COSA)*, 2011 [36]

Clinical Oncological Society of Australia (COSA) wydało w 2011 roku wytyczne postępowania terapeutycznego w leczeniu **żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynnych (GEP NETs)**.

Chemioterapia nie odgrywa dużej roli w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych. Jest głównie stosowana u pacjentów z nowotworem neuroendokrynnym trzustki, u których doszło do progresji choroby lub przerzutów po niepowodzeniu innych metod leczenia, takich jak analogi somatostatyny (np. oktreatyd LAR). Chemioterapia jest rekomendowana w przypadku nisko zróżnicowanych nowotworów, natomiast analogi somatostatyny lub terapia celowana jest zalecana w momencie rozpoczęcia leczenia wysoko zróżnicowanych nowotworów.

Interferon alfa jest rzadko używany w leczeniu pierwszej linii nowotworów neuroendokrynnych ze względu na dużą częstość występowania działań niepożądanych (mielosupresji, zmęczenia, depresji, zaburzenia czynności tarczycy, chorób autoimmunologicznych).

W nowotworach neuroendokrynnych w ramach terapii celowanej stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitynib) oraz inhibitory kinazy mTOR (ewerolimus), wykazujące działanie przeciwnowotworowe, co potwierdzają niedawno opublikowane randomizowane badania kliniczne.

2.9.3. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*) w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie polskich i światowych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania leku ewerolimus w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

Tabela 14. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (ang. *practice guidelines*).

Wytyczne	Rok	Referencja	Ewerolimus w analizowanym wskazaniu
Polska Unia Onkologii	2011	[18]	Obecnie rozważa się możliwość leczenia celowanego za pomocą sunitynibu i ewerolimusu.
Polska Sieć Guzów Neuroendokrynnych	2010	[2]	Nie uwzględniono.
<i>European Society of Medical</i>	2010	[21]	W przypadku nowotworów neuroendokrynnych żołądkowo-jelitowo-

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Wytyczne	Rok	Referencja	Ewerolimus w analizowanym wskazaniu
<i>Oncology (ESMO)</i>			trzustkowych należących do grupy 1 według klasyfikacji WHO rekomenduje się stosowanie ewerolimusu wraz z analogami somatostatyny.
	2012	[133]	Ewerolimus jest rekomendowany do stosowania u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67 2-20%.
<i>European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS)</i>	2006	[22], [23], [24], [25]	Nie uwzględniono.
	2012	[128]	Ewerolimus jest rekomendowany do stosowania w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym postępującym nowotworem neuroendokrynym trzustki (jako alternatywa lub po progresji w następstwie chemioterapii).
<i>UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society (UKI NETS)</i>	2012	[26]	Ewerolimus jest rekomendowany do stosowania w leczeniu pacjentów z zaawansowanym (nieoperacyjnym lub z przerzutami), wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym trzustki, u których doszło do progresji choroby.
<i>Spanish Society of Medical Oncology (SEOM)</i>	2011	[29]	Ewerolimus jest rekomendowany do stosowania w neuroendokrynych nowotworach trzustki jako terapia celowana.
<i>National Comprehensive Cancer Network (NCCN)</i>	2012	[30]	Ewerolimus (10 mg/dobę) jest rekomendowany do stosowania w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych i/lub z przerzutami odległymi, u osób, u których doszło do progresji choroby.
<i>American Cancer Society (ACS),</i>	2012	[32]	Ewerolimus jest rekomendowany do stosowania w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki w momencie, gdy pacjent rozpoczyna terapię.
<i>National Cancer Institute (NCI)</i>	2011	[33]	W ostatnim czasie zauważono skuteczność leków będących inhibitorami kinazy mTOR (ewerolimusu) w leczeniu nowotworów neuroendokrynych trzustki.
<i>The North American Neuroendocrine Tumor Society (NANETS)</i>	2010	[35]	Najnowsze badania przeprowadzone na małych grupach pacjentów wykazały, że inhibitory kinazy mTOR (rapamycyna i ewerolimus) mogą także kontrolować objawy hipoglikemii u chorych z przerzutami.
<i>Clinical Oncological Society of Australia (COSA)</i>	2011	[36]	W nowotworach neuroendokrynych w ramach terapii celowanej stosuje się inhibitory kinazy tyrozynowej (sunitynib) oraz inhibitory kinazy mTOR (ewerolimus), wykazujące działanie przeciwnowotworowe, co potwierdzają niedawno opublikowane randomizowane badania kliniczne.

3. Analizowana populacja

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [45] Afinitor[®] wskazany jest w leczeniu:

- 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;
- nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym;
- pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego).

Analiza została przygotowana w związku z ubieganiem się przez Podmiot Odpowiedzialny o finansowanie produktu leczniczego Afinitor[®] (ewerolimus) w ramach programu lekowego.

Warto również podkreślić, że pacjenci analizowanej populacji docelowej z wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki odpowiadają pacjentom, u których stopień złośliwości guza oceniany za pomocą klasyfikacji opartej na stopniu histologicznej dojrzałości nowotworu (ang. *grading*) określić można jako: G1 (ang. *low grade*) – nowotwór o niskim stopniu złośliwości (nowotwór wysoko zróżnicowany) oraz G2 (ang. *intermediate grade*) – nowotwór o średnim stopniu złośliwości (nowotwór średnio zróżnicowany).

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w rozdziale 8. w chwili obecnej stosowanie produktu leczniczego Afinitor[®] w analizowanym wskazaniu jest objęte refundacją jako świadczenie chemioterapii niestandardowej (terapeutyczny program zdrowotny o kodzie 03.0000.087.02 [110]).

Badaniem rejestracyjnym dla wnioskowanej technologii jest badanie kliniczne o akronimie RADAINT-3 [89], [123].

Ograniczenie populacji docelowej dla ocenianej technologii lekowej do pacjentów z nowotworem o niskim lub średnim stopniu złośliwości (czyli wysoko lub średnio zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne trzustki) wynika z proponowanego przez Podmiot odpowiedzialny sposobu refundacji ocenianej technologii lekowej.

Uwzględniając jedno z zarejestrowanych wskazań do stosowania produktu Afinitor[®] [61], jak również projekt programu lekowego dla ewerolimusu stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych

pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [132], **populację docelową** (populację pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku) w ramach niniejszej analizy do stosowania ocenianej opcji terapeutycznej (ewerolimus, Afinitor®) **stanowią dorośli chorzy z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynymi trzustki – choroba o przebiegu postępującym.**

Szczegółowe omówienie kryteriów włączenia i wykluczenia z leczenia ewerolimusem w ramach programu zostało przedstawione w tabeli poniżej.

[Redacted content]

4. Wnioskowana technologia

Technologią wnioskowaną jest zastosowanie leku ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [45].

Informacje dotyczące Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus) znajdują się w Aneksie niniejszego opracowania.

5. Komparatory – interwencje alternatywne stosowane we wnioskowanym wskazaniu (technologie opcjonalne)

Przy decyzji o wyborze alternatywnych sposobów postępowania terapeutycznego dla technologii wnioskowanej: ewerolimus (produkt leczniczy Afinitor®), stosowanej w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym brano pod uwagę: praktykę kliniczną, zalecenia ekspertów, zarejestrowane wskazania, mechanizm działania, populację docelową oraz sposób podania leków.

5.1. Wybór potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

5.1. Wybór potencjalnych komparatorów dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus).

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

6. Efekty zdrowotne

W przypadku, gdy przedmiotem analizy jest ocena efektów leczenia dorosłych chorych z nieoperacyjnymi lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanymi nowotworami neuroendokrynnymi trzustki z chorobą o przebiegu postępującym, poszukiwanymi punktami końcowymi, istotnymi z klinicznego punktu widzenia będą:

- przeżycie wolne od progresji choroby (ang. *Progression-Free Survival*, PFS),
- przeżycie całkowite (ang. *Overall Survival*, OS),
- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ang. *Objective Response Rate*, ORR),
- częściowa lub całkowita odpowiedź na leczenie (ang. *Partial Response*, PR; ang. *Complete Response*, CR),
- stabilizacja choroby (ang. *Stable Disease*, SD),
- progresja choroby (ang. *Progressive Disease*, PD),
- zmiana wielkości guza w porównaniu do wartości początkowej.

W ramach oceny bezpieczeństwa brano pod uwagę ryzyko wystąpienia:

- poszczególnych działań niepożądanych (w tym także poważne),
- rezygnacji z udziału w badaniu z powodu wystąpienia określonych działań niepożądanych,
- konieczności zmniejszenia dawki z powodu wystąpienia działań niepożądanych,
- zgonu z powodu zastosowanego leczenia.

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

7. Analiza rekomendacji dotyczących technologii medycznych stosowanych w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych trzustki

7.1. Oceniana technologia medyczna (ewerolimus, Afinitor®) oraz analogiczna technologia medyczna (wybrana na komparator – refundowaną technologię opcjonalną) w świetle stanowisk Rady Konsultacyjnej, Rady Przejrzystości przy Agencji Oceny Technologii Medycznych lub rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych

A. Ewerolimus

W dniu 29 października 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał **pozytywną rekomendację** w sprawie finansowanie ewerolimus ze środków publicznych w analizowanym wskazaniu. Prezes AOTM 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 [87].

Prezes Agencji AOTM, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości (na stronie AOTM nie zamieszczono owego stanowiska), 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. Ewerolimus należy do leków molekularnych umożliwiających terapię celowaną, u dorosłych pacjentów, w postępujących i nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki. Lek posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa. Potencjalną korzyść kliniczną z możliwości zastosowania ewerolimusu odniosą pacjenci, którzy nie tolerują sunitynibu. W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo–efektywne, a w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka również kosztowo–użyteczne [87].

B. Sunitynib

Rada Przejrzystości w swoim stanowisku [102], jak również Prezes AOTM przychylając się do jej decyzji w rekomendacji z dnia 28.05.2012 roku [101] nie rekomendują usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów

neuroendokrynalnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”. Uzasadnieniem wydania powyższej decyzji jest fakt, iż sunitynib posiada udowodnioną efektywność kliniczną i akceptowalny dla tej grupy leków profil bezpieczeństwa stosowania w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki, nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. 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 [99], [101], [102].

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej i refundowanej technologii opcjonalnej (wybranej na komparator) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby stosowanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii

Przeszukano bazy danych następujących agencji oceny technologii medycznych pod kątem rekomendacji wydanych dla ocenianej technologii wnioskowanej (ewerolimus) oraz interwencji alternatywnej wybranej na komparator – refundowanej technologii opcjonalnej (sunitynib) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym:

- *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)*, Australia,
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, Kanada,
- *National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)*, Wielka Brytania,
- *Haute Autorité de Santé (HAS)*, Francja,
- *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)*, Niemcy,
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, Szkocja,
- *All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)*, Walia,
- *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)*, Szwecja.

Decyzje wskazanych agencji oceny technologii medycznych w sprawie finansowania ze środków publicznych leków: ewerolimus i sunitynib, stosowanych w analizowanym schorzeniu, przedstawiono w tabeli poniżej.

7.2. Rekomendacje dla technologii wnioskowanej i refundowanej technologii opcjonalnej (wybranej na komparator) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby stosowanych w krajach europejskich, Kanadzie i Australii



Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania leków - ewerolimus (Afinitor®) oraz sunitynib (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (stan na: 04.01.2013) [27], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [68], [70], [71], [72], [88].

Agencja	Substancja czynna (nazwa handlowa)	Decyzja	Rok wydania decyzji
<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania stosowania leku ewerolimus w analizowanym wskazaniu [63].	-
	sunitynib (Sutent®)	Agencja wydała negatywną opinię w sprawie finansowania preparatu Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu wstępnym lub kontynuacji leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani (nie kwalifikują się do) chemioterapii, z powodu wysokiego i niepewnego wskaźnika ICER (inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów) [64].	Lipiec 2011
<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania stosowania leków: ewerolimus oraz sunitynib w analizowanym wskazaniu [65].	-
	sunitynib (Sutent®)		
<i>The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania stosowania leków: ewerolimus oraz sunitynib w analizowanym wskazaniu [27].	-
	sunitynib (Sutent®)		
<i>Haute Autorité de Santé (HAS)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby. Finansowanie w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach. Poziom refundacji wynosi 100% [66].	Marzec 2012
	sunitynib (Sutent®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby. Finansowanie w szpitalnictwie i innych publicznych instytucjach. Poziom refundacji wynosi 100% [88].	Wrzesień 2011
<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania stosowania leków: ewerolimus oraz sunitynib w analizowanym wskazaniu [67].	-
	sunitynib (Sutent®)		
<i>Scottish Medicines Consortium (SMC)</i>	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [68].	Kwiecień 2012

	sunitynib (Sutent®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [69].	Kwiecień 2011
All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG)	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [70].	Lipiec 2012
	sunitynib (Sutent®)	Agencja wydała pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Sutent® (sunitynib) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby [71]. Doświadczenia z zastosowaniem sunitynibu jako pierwszej linii leczenia są ograniczone. W opinii AWMSG stosowanie sunitynibu nie jest zalecane w NHS Wales w powyższym wskazaniu [71].	Wrzesień 2011
Swedish Council on Technology Assessment In Health Care (SBU)	ewerolimus (Afinitor®)	Agencja nie oceniała zasadności finansowania stosowania leków: ewerolimus oraz sunitynib w analizowanym wskazaniu [72].	
	sunitynib (Sutent®)		

Podsumowując (stan na 04.01.2013):

Ewerolimus

- jest **rekomendowany** do finansowania ze środków publicznych przez *Haute Autorité de Santé* (HAS 2012) [66] oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2012) [68], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2012) [70], w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym,
- nie poddano ocenie zasadności finansowania w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym ze środków publicznych przez: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [63], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [65], *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [67], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [72].

Ponadto, w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej opracowanym przez AOTM [61] wspomniano o dwóch dodatkowych **pozytywnych rekomendacjach** finansowych wydanych w 2012 roku dla ewerolimusu stosowanego w analizowanym wskazaniu **wydanych przez: kanadyjskie pCODR ERC** [130] oraz **brytyjskie NECDAG** (brak dostępu do pełnego tekstu; opis wykonano na podstawie referencji [61]).

Kanadyjskie pCODR **rekomenduje finansowanie ewerolimusu (Afinitor)** u pacjentów z postępującym, nieoperacyjnym, wysoko lub średnio zróżnicowanym pNET albo pNET z przerzutami pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej terapii. Przy uwzględnieniu ceny leku proponowanej przez producenta terapia nie jest efektywna kosztowo. Do leczenia kwalifikują się pacjenci w dobrym stanie ogólnym (PS \leq 2). Terapię należy kontynuować aż do progresji choroby. Agencja podkreśla korzyść kliniczną w postaci dłuższego przeżycia wolnego od progresji u pacjentów otrzymujących ewerolimus w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. Brak jest dowodów potwierdzających skuteczność i efektywność kosztową terapii sekwencyjnej inhibitorem kinazy tyrozynowej i inhibitorem mTOR (brak rekomendacji dla zastosowania ewerolimusu po niepowodzeniu leczenia sunitynibem), natomiast w przypadku nietolerancji zaleca się ich zamienne stosowanie w I linii leczenia. Kanadyjska pCODR podkreśla, iż liczba pacjentów z pNET jest niewielka [130].

We wrześniu 2012 brytyjska NECDAG wydała **pozytywną decyzję dotyczącą finansowania ewerolimusu ze środków publicznych w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym, zaawansowanym pNET, u których doszło do progresji choroby w trakcie lub po terapii anty-VEGF**. Zatwierdzono zastosowanie ewerolimusu jako II linii leczenia po terapii analogami somatostatyny. Po terapii ewerolimusem nie będzie możliwości zastosowania sunitynibu. Ze względu na zróżnicowany profil bezpieczeństwa leków, są one różnie tolerowane. NECDAG zatwierdził finansowanie ewerolimusu w ramach *Cancer Drug Funde* (ze względu na negatywną decyzję dotyczącą standardowego finansowania w ramach NHS w związku z brakiem efektywności kosztowej). Oszacowanie efektywności kosztowej (QALY > £30 000) oparto o wyniki badania RADIANT-3 i RADIANT-1. NECDAG podkreśla zacząć korzyść z terapii w postaci przeżycia wolnego od progresji choroby. Ze względu na niewielką liczbę pacjentów kwalifikujących się do terapii ogólny koszt dla budżetu jest akceptowalny [61].

Sunitynib

- **nie jest rekomendowany** do finansowania ze środków publicznych przez:
 - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC 2011) [64] jako leczenie wstępne lub kontynuacja tego leczenia nieoperacyjnych, wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u pacjentów, którzy nie mogą zostać poddani chemioterapii;
- jest **rekomendowany** do finansowania ze środków publicznych przez:
 - *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2011) [69], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2011) [71], *Haute Autorité de Santé* (HAS 2011) [88] jako leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów, u których doszło do progresji choroby,

- nie poddano ocenie zasadności finansowania w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym ze środków publicznych przez: *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)* [65], *The National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)* [27], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)* [67], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU)* [72].

Ponadto, w raporcie w sprawie oceny świadczenia opieki zdrowotnej opracowanym przez AOTM [129] wspomniano o dwóch dodatkowych **pozytywnych rekomendacjach** finansowych wydanych w 2012 i 2011 roku dla ewerolimusu stosowanego w analizowanym wskazaniu wydanych przez odpowiednio: kanadyjskie pCODR ERC [130] oraz holenderskie CVZ [131].

Kanadyjskie pCORD ERC **rekomenduje finansowanie** sunitynibu (Sutent®) **zależnie od jego kosztowej-efektywności** dostosowanej do akceptowalnego poziomu. Finansowanie powinno obejmować leczenie pacjentów z postępującymi, nieoperacyjnymi wysoko zróżnicowanymi miejscowo zaawansowanymi lub z przerzutami pNET, z 0-1 stopniem sprawności według ECOG, do momentu progresji choroby. Komitet podkreślił całkowitą kliniczną korzyść sunitynibu (znaczne różnice pomiędzy nim a placebo odnośnie obserwowanych wartości parametrów 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 *Economic Guidance Panel* zakres inkrementalnego współczynnika efektywności kosztów (ICER) [130].

Holenderskie CVZ rekomenduje finansowanie produktu Sutent® w leczeniu pacjentów z nieoperacyjnym lub z przerzutami wysoko zróżnicowanym pNET z progresją, na podstawie porównywalnej terapeutycznej wartości sunitynibu z wartością ewerolimusu. Mediana przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyniosła 11,4 miesiące 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 i ewerolimusem wykazało, że substancje te dają porównywalne korzyści w PFS w porównaniu do placebo [131].

8. Aspekty kosztowo-refundacyjne

8.1. Schematy terapeutyczne stosowane wśród pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku

[Redacted content]

* metodologia i wyniki badania kwestionariuszowego zostały przedstawione w raporcie z analizy ekonomicznej [107].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



8.4. Oceniany sposób refundacji wnioskowanej technologii

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



[Redacted content]



[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



[Redacted text block]

[§] 95% CI określono na podstawie aproksymacji do rozkładu normalnego metodą Wald'a [124];
^{**} ilorz całkowitego zużycia mg ewerolimusu i okresu ekspozycji z badania RADIANT-3 podzielona przez dawkę wyjściową;



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

¹¹ metodologia i wyniki badania kwestionariuszowego zostały przedstawione w raporcie z analizy ekonomicznej [107].



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block 1]

[Redacted text block 2]

[Redacted text block 3]

[Redacted text block 4]

[Redacted text block 5]



[Redacted text block containing multiple paragraphs of blacked-out content]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

[Redacted text line]

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



[Redacted text block]

[Large redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

9. Podsumowanie

I. Dokument został sporządzony w celu analizy możliwości objęcia finansowaniem ze środków publicznych produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych z chorobą o przebiegu postępującym (finansowanie w ramach programu lekowego).

II. [Redacted text block]

III. [Redacted text block]

- [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

- IV. Polska Unia Onkologii (PUO) w wydanych zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznych z 2011 roku rozważa stosowanie leczenia celowanego sunitynibem i ewerolimusem w przypadku nowotworów neuroendokrynnych trzustki [18]. *European Society of Medical Oncology* (ESMO) rekomenduje stosowanie ewerolimusu u pacjentów z przerzutowym / nieoperacyjnym pNET w stadium G1/G2, Ki-67 2-20% [133]. *European Neuroendocrine Tumor Society* (ENETS), *UK and Ireland Neuroendocrine Tumor Society* (UKI NETS), *Spanish Society of Medical Oncology* (SEOM), *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), *National Cancer Institute* (NCI), *The North American Neuroendocrine Tumor Society* (NANETS), *Clinical Oncological Society of Australia* (COSA) rekomendują stosowanie ewerolimusu w leczeniu pacjentów z zaawansowanym, wysoko zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynnych trzustki, u których doszło do progresji choroby [26], [29], [30], [33], [35], [36], [128]. *American Cancer*

Society (ACS) zaleca stosowanie ewerolimusu w momencie gdy dopiero pacjent rozpoczyna leczenie [32].

- V. W dniu 29 października 2012 roku Prezes Agencji Oceny Technologii Medycznych wydał **pozytywną rekomendację**, w której 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 neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [87].
- VI. *Haute Autorité de Santé* (HAS 2012) [66] oraz *Scottish Medicines Consortium* (SMC 2012) [68], *All Wales Medicines Strategy Group* (AWMSG 2012) [70], pan-Canadian Oncology Drug Review Expert Review Committee (pCODR ERC 2012) [130] i The North of England Cancer Drugs Approval Group (NECDAG 2012) [61] wydały pozytywną opinię w sprawie finansowania preparatu Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów u których doszło do progresji choroby. Pozostałe światowe Agencje Oceny Technologii Medycznych: *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee* (PBAC) [63], *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH) [65], *The National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) [27], *Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen* (IQWiG) [67], *Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* (SBU) [72] (stan na dzień: 04.01.2013) nie oceniały zasadności finansowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

10. Bibliografia

- [1] Hubalewska-Dydejczyk A., Sowa-Staszczak A., Stefańska A. Postępowanie u chorych z endokrynną postacią raka trzustki, w tym w przypadkach o mieszanym utkaniu histologicznym. *Onkologia Kliniczna*, 2011, tom 7, nr 2, 49-57.
- [2] Jarzab B., Handkiewicz Junak D. Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji w sieci guzów neuroendokrynych. *Guzy neuroendokryne – część I, Medycyna Praktyczna*, 2010.
- [3] Arkuszewski P., Pasięka Z., Kołomecki K., et al. Chirurgiczne leczenie żołądkowo-jelitowe-trzustkowych guzów neuroendokrynych. *Przegląd Gastroenterologiczny* 2011, 6 (4): 252-258.
- [4] Franek E. Hormonalnie czynne neuroendokryne guzy trzustki, *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2006: 1 (1): 22-28.
- [5] Jarzab B., Hankiewicz-Junak D. Najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych rekomendacji Polskiej Sieci Guzów Neuroendokrynych. *Medycyna Praktyczna Onkologia* 2009/05.
- [6] Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D., et al. Zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska*, 1/2008.
- [7] Kos-Kudła B., Bolanowski M., Handkiewicz-Junak D., et al. Guzy neuroendokryne trzustki (zasady postępowania rekomendowane przez Polską Sieć Guzów Neuroendokrynych). *Endokrynologia Polska*, 1/2008.
- [8] Marek B., Kajdaniuk D., Kos-Kudła B., et al. Insulinoma – diagnostyka i leczenie. *Endokrynologia Polska*, 2007; (58) 1: 58-62.
- [9] Nasierowska-Guttmejer A. Przyczyny opóźnionej diagnostyki i leczenia guzów neuroendokrynych trzustki. *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2009; 4 (4): 221-223.
- [10] Olakowski M., Wojtyczka A. Diagnostyka nowotworów neuroendokrynych trzustki. *Gastroenterologia Polska*, 2006, 13 (5): 411-414.
- [11] Kos-Kudła B., Borowska M. Diagnostyka biochemiczna i obraz kliniczny guzów neuroendokrynych. *Problemy medycyny nuklearnej*, 2007, 21 (41, 42): 7-14.
- [12] Kos-Kudła B., Telega A. Leczenie guzów neuroendokrynych (NET) "zimnymi" analogami somatostatyny. *Problemy Medycyny Nuklearnej*, 2007, 21 (41, 42): 47-49.
- [13] Kunikowska J., Królicki L. Terapia znakowanymi izotopowo pochodnymi somatostatyny guzów neuroendokrynych. *Problemy medycyny nuklearnej*, 2007, 21 (41, 42): 51-57.
- [14] Kos-Kudła B., Matyja V. Oraz pozostali uczestnicy Konferencji Okrągłego Stołu, Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Onkol Info*, 2008, Tom 5, Nr 4, Str. 172-176.
- [15] Bolanowski M., Milewicz A. Guzy GEP NET w diagnostyce różnicowej dolegliwości ze strony układu pokarmowego. *Medycyna Rodzinna*, 9 z 1/2009 Terapia.
- [16] Rosiek V., Kos-Kudła B., Zasady postępowania w guzach neuroendokrynych trzustki, *Gastroenterologia Praktyczna*, 6/2010.
- [17] Krawczyk J., Świeboda-Sadlej A. Guzy neuroendokryne (NET) ze szczególnym uwzględnieniem guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego (GEP-NET) – diagnostyka i leczenie. *Medycyna po dyplomie*, 6 czerwiec 2010.
- [18] Krzakowski M., Dziadziuszko R., Fijuth J. et al. Nowotwory neuroendokryne układu pokarmowego. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, 2011.
- [19] PTOK, Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej, <http://ptok.pl>, grudzień 2012.
- [20] PTENDO, Polskie Towarzystwo Endokrynologiczne, <http://www.ptendo.org.pl/>, grudzień 2012.
- [21] Öberg K., Akerström G., Rindi G., et al. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v223-v227, 2010.
- [22] Jensen RT., Niederle B., Mitry E., et al. Gastrinoma (Duodenal and Pancreatic), ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*, 2006; 84: 173-182.
- [23] Herder WW., Niederle B., Scoazec JY., et al. Well-Differentiated Pancreatic Tumor/Carcinoma: Insulinoma. *Neuroendocrinology*, 2006; 84, 183-188.
- [24] O'Tolle D., Salazar R., Falconi M., et al. Rare Functioning Pancreatic Endocrine Tumors, ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*, 2006; 84: 189-195.
- [25] Falconi M., Plöckinger U., Kwekkeboom DJ., et al. Well-Differentiated Pancreatic Nonfunctioning Tumors/Carcinoma, ENETS Guidelines. *Neuroendocrinology*, 2006; 84, 196-211.
- [26] Ramage JK., Ahmed A., Ardill J., et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *GUT*, 2012; 61: 6-32.
- [27] NICE, The National Institute for Health and Clinical Excellence, <http://www.nice.org.uk/>, grudzień 2012.
- [28] SIGN, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, <http://www.sign.ac.uk/>, grudzień 2012.
- [29] Garcia-Carbonero R., Salazar R., Sevilla I., et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP NETS). *Clin Transl Oncol*. 2011 Aug; 13 (8): 545-51.

- [30] NCCN, National Comprehensive Cancer Network, Neuroendocrine Tumors, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Version 1.2012.
- [31] ASCO, American Society of Clinical Oncology, <http://www.asco.org/>, grudzień 2012.
- [32] ACS, American Cancer Society, Pancreatic Cancer, 2011.
- [33] NCI, National Cancer Institute, <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/isletcell/HealthProfessional/page4>, grudzień 2012.
- [34] Alberta Health Service, <http://www.albertahealthservices.ca/>, grudzień 2012.
- [35] Kulke MH., Anthony LB., Bushnell DL., et al. NANETS Treatment Guidelines, Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors of the Stomach and Pancreas. *Panreas*, 2010; 39: 735-752.
- [36] COSA, Clinical Oncological Society of Australia, http://wiki.cancer.org.au/australia/COSA:NETs_guidelines, grudzień 2012.
- [37] WHO, World Health Organization, <http://www.who.int/en/>, grudzień 2012.
- [38] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin® (oktreotyd).
- [39] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sandostatin LAR® (oktreotyd).
- [40] Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline Autogel® (lanreotyd).
- [41] Charakterystyka Produktu Leczniczego Somatuline PR® (lanreotyd). <http://www.ipsen.pl/?section=produkty-lecznicze&page=somatuline-pr>, grudzień 2012.
- [42] EMA, European Medicines Agency, Summary of opinion, Signifor (pasireotide).
- [43] Charakterystyka Produktu Leczniczego Alfaferone® (interferon-alfa).
- [44] Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitinib).
- [45] Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus).
- [46] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Afinitor® (ewerolimus).
- [47] Charakterystyka Produktu Leczniczego Nexavar® (sorafenib).
- [48] Streszczenie EPAR dla ogółu społeczeństwa Torisel® (temsirolimus).
- [49] Charakterystyka Produktu Leczniczego Iressa® (gefitinib).
- [50] Charakterystyka Produktu Leczniczego Avastin® (bewacyzumab).
- [51] Charakterystyka Produktu Leczniczego Glivec® (imatinib).
- [52] Charakterystyka Produktu Leczniczego Zanosar® (streptozocyna).
- [53] Charakterystyka Produktu Leczniczego Adriblastina® (doksorubicyna).
- [54] Charakterystyka Produktu Leczniczego 5-fluorouracil Accord® (5-fluorouracyl).
- [55] Charakterystyka Produktu Leczniczego Cisplatin-Teva® (cisplatyna).
- [56] Charakterystyka Produktu Leczniczego Etoposid-Ebewe® (etopozyd).
- [57] Charakterystyka Produktu Leczniczego Temozolomid Sandoz® (temozolomid).
- [58] Charakterystyka Produktu Leczniczego Eloxatin® (oksalipatyna).
- [59] Charakterystyka Produktu Leczniczego Xeloda® (kapecytabina).
- [60] Charakterystyka Produktu Leczniczego Dacarbazin Teva® (dakarbazylna).
- [61] http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/AOTM_OT_431_22_2011_Afinitor_pNET.pdf, grudzień 2012.
- [62] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=342&searched=sunitinib&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, wrzesień 2012.
- [63] PBAC, Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/content/health-pbs-general-listing-committee3.htm>, wrzesień 2012.
- [64] PBAC, Public Summary Document, Sunitinib malate, capsule, 12.5 mg, 25 mg and 50 mg (base) Sutent®, July 2011.
- [65] CADTH, Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, <http://cadth.ca/>, styczeń 2012.
- [66] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/afinitor_28032012_avis_ct11775.pdf, wrzesień 2012.
- [67] IQWiG, Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, <https://www.iqwig.de/>, styczeń 2012.
- [68] SMC, Scottish Medicines Consortium, Everolimus, 5mg, 10mg tablets (Afinitor®) SMC No. (777/12).
- [69] SMC, Scottish Medicines Consortium, Sunitinib 12.5 mg, 25 mg, 37.5 mg, 50 mg hard capsule (Sutent®), SMC No. 698/11.
- [70] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation, Everolimus (Afinitor®), Advice No. 2112 – July 2012.
- [71] AWMSG, All Wales Medicines Strategy Group (AWMSG), Final Appraisal Recommendation, Sunitinib (Sutent®), Advice No. 1111 – September 2011.
- [72] SBU, Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, <http://www.sbu.se/en/>, styczeń 2012.
- [73] Kos-Kudła B., Zembczak A. Współczesne metody rozpoznawania i leczenia guzów neuroendokrynnych układu pokarmowego. *Endokrynologia Polska*, 2006, 2 (57): 174-186.

- [74] Nasierowska-Guttmejer A., Diagnostyka i klasyfikacja patomorfologiczna guzów neuroendokrynych, *Problemy medycyny nuklearnej*, 2007, 21 (41, 42): 15-18.
- [75] Szczebłowska D. Diagnostyka i leczenie guzów neuroendokrynych przewodu pokarmowego w świetle aktualnie obowiązujących standardów. *Pol. Merk. Lek.*, 2007, XXII, 131, 437.
- [76] Krysiak R., Okopień B., Herman ZS. Analozy somatostatyny. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*, 2006, CXVI, 4 (10).
- [77] Halfdanarson TR., Rabe KG., Rubin J., et al. Pancreatic neuroendocrine tumors (PNETs): incidence, prognosis and recent trend toward improved survival. *Annals Oncology*, 2008, 19: 1727-1733.
- [78] European Medicines Agency 2007. Orphan drugs and rare diseases at a glance.
- [79] Zalecenie Rady Unii Europejskiej, z dnia 8 czerwca 2009 r. w sprawie działań w dziedzinie rzadkich chorób (2009/C 151/02).
- [80] Załącznik nr 7 do Zarządzenia Nr 27/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 roku w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe).
- [81] <http://www.orpha.net>, wrzesień 2012.
- [82] Instytut „Pomnik – Centrum Zdrowia Dziecka”. Choroby rzadkie, http://www.czd.pl/index.php?option=com_content&view=article&id=565:wydarzenia&catid=94:wydarzenia&Itemid=184, grudzień 2012.
- [83] Rozporządzenie (WE) nr 141/2000 Parlamentu Europejskiego i Rady z dnia 16 grudnia 1999 r. w sprawie sierocych produktów leczniczych (Dz. Rz. WE L Nr 18 z 22 stycznia 2000 r. str. 1; Dz. Urz. EU Polskie Wydanie specjalne, Rozdz. 15, t 5, str.21).
- [84] Deptała A., Asendrych A., Omyła-Staszewska J. et al. Rola terapii systemowej w leczeniu guzów neuroendokrynych układu pokarmowego. *Przegląd gastroenterologiczny*, 2006:1 (1): 10-15.
- [85] Kos-Kudły B., Ćwikła J., Jezierski K., et al. Polskie zalecenia diagnostyczno-lecznicze w guzach neuroendokrynych układu pokarmowego (GEP NET). *Przegląd Gastroenterologiczny*, 2006, 1 (4): 173-178.
- [86] Wysocka J., Wysocki W., Kruszyna T. Nowotwory neuroendokryne przewodu pokarmowego. Nowa klasyfikacja TNM (2010r.). *Medycyna Praktyczna Chirurgia*, 2011/04.
- [87] Agencja Oceny Technologii Medycznych, Rekomendacja Prezesa AOTM w sprawie ewerolimusu http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-38-2012-Ewerolimus/RP_87_2012_Afinitor_ewerolimus.pdf, styczeń 2012.
- [88] HAS, Haute Autorité de Santé, http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-10/sutent_-_ct-10136.pdf, styczeń 2012.
- [89] Yao JC., Manisha HS., Tetsuhide I. et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors, *The New England Journal of Medicine*, 2011; 364: 514-523.
- [90] Hassan MM, Phan A, Li D, et al. Risk factors associated with neuroendocrine tumors: A U.S.-based case-control study. *Int J Cancer*. 2008 Aug 15;123(4):867-73.
- [91] Yao JC., Hassan M., Phan A. et al. One Hundred Years After “Carcinoid”: Epidemiology of and Prognostic Factors for Neuroendocrine Tumors in 35,825 Cases in the United States, *Journal of Clinical Oncology*. 2008, Volume 26, Numer 18.
- [92] Ofierska-Sujkowska G., Jagodzińska-Kalinowska K., Matusiewicz W. et al. Choroby rzadkie i sieroce produkty lecznicze ocena dostępności do leczenia w Polsce, *Lek w Polsce*, Vol 22, Numer 3 12 (251).
- [93] Younes RN., Neuroendocrine Tumors: a registry of 1000 patients. *Rev Assoc Med Bras*, 2008; 54 (4): 305-7.
- [94] Garcia-Carbonero R., Capdevila J., Crespo-Herrero G., et al. Incidence, patterns of care and prognostic factors for outcome of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs): results from the National Cancer Registry of Spain (RGETNE). *Annals of Oncology*, February 5, 2010, doi:10.1093/annonc/mdq022.
- [95] Ploekinger U., Guenter K., Wiedenmann B. et al. The German NET-Registry: An Audit on the Diagnosis and Therapy of Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology* 2009; 90:349-363.
- [96] Raymond E., Dahan L., Raoul JL. et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2011;364:501-13.
- [97] Caldarella A., Crocetti E., Paci E. Distribution, Incidence, and Prognosis in Neuroendocrine Tumors: a Population Based Study from a Cancer Registry. *Pathol. Oncol. Res.* (2011) 17:759–763.
- [98] Plan finansowy na 2013 r. Uruchomienie rezerwy na koszty świadczeń opieki zdrowotnej w ramach migracji ubezpieczonych z dnia 30 sierpnia 2012 r. w planie finansowym Narodowego Funduszu Zdrowia na 2013 r. www.nfz.gov.pl.
- [99] http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=614&searched=sunitinib&highlight=ajaxSearch_highlight+ajaxSearch_highlight1, styczeń 2012.
- [100] Rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 z dnia 2 kwietnia 2012 roku.

- [101] 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”.
- [102] 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 „Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby”.
- [103] Stowarzyszenie Przedstawicieli Producentów Leków Sierocych. Narodowe plany w dziedzinie chorób rzadkich w Unii Europejskiej. http://www.lekisieroce.pl/attachments/Narodowe_plany_w_Europie_Raport.pdf, grudzień 2012.
- [104] Zarządzenie Ministra Zdrowia w sprawie powołania Zespołu ds. Chorób Rzadkich <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=1&ml=pl&mi=785&mx=0&mt=&my=192&ma=011118>, grudzień 2012.
- [105] Ministerstwo Zdrowia - Rzecznik Prasowy. Dzień Chorób Rzadkich. 28 lutego 2011. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q101&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=016927>, grudzień 2012.
- [106] Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E i wsp.: Daily Oral Everolimus Activity in Patients With Metastatic Pancreatic Neuroendocrine Tumors After Failure of Cytotoxic Chemotherapy: A Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2010; 28(1):69-76.
- [107] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza ekonomiczna „Ocena zasadności ekonomicznej z perspektywy płatnika publicznego i perspektywy płatnika za świadczenia medyczne stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w warunkach polskich”.
- [108] Przeprowadzona przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. analiza wpływu na system ochrony zdrowia „Ocena konsekwencji finansowych dla płatnika publicznego decyzji o finansowaniu ze środków publicznych stosowania produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym w warunkach polskich”.
- [109] Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej o numerze AOTM-OT-431-20/2011. Sunitynib (Sutent®) w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby. http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitynib/OT_431_SUTENT.pdf
- [110] Katalog zakresów świadczeń zdrowotnych kontraktowanych odrębnie. Załącznik nr 1 do Zarządzenia Nr 89/2012/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 8 grudnia 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: świadczenia zdrowotne kontraktowane odrębnie.
- [111] Katalog leków refundowanych stosowanych w programach lekowych. Załącznik nr 3 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r..
- [112] Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych. Załącznik nr 2 do zarządzenia nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r..
- [113] Katalog świadczeń i zakresów - leczenie szpitalne - programy zdrowotne (lekowe). Załącznik nr 1 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r..
- [114] Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 2012 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2013 roku (Dz.Urz.MZ.2012.103 z dnia 21 grudnia 2012 r.).
- [115] Komunikat DGL NFZ z 20 grudnia 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do września 2012 r.
- [116] Komunikat DGL NFZ z 15 marca 2012 roku. Wartość refundacji cen leków według kodów EAN oraz wartość wykonanych świadczeń dla substancji czynnych wykorzystywanych w programach terapeutycznych i chemioterapii, narastająco od początku roku do grudnia 2011 r.
- [117] Wykaz programów zdrowotnych (lekowych). Załącznik nr 5 do zarządzenia Nr 95/2012/DGL Prezesa NFZ z dnia 18 grudnia 2012 r..
- [118] Roczne sprawozdanie z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2011 r. Opublikowane na www.nfz.gov.pl 3.07.2012 r.
- [119] Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm., tj. Dz.U. 2012 poz. 95.
- [120] Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych; Dz.U. 2004 nr 210 poz. 2135 z późn. zm.
- [121] Prezentowana na spotkaniach z FDA metodologia i wyniki badania RADIANT-3; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/UCM251685>

- .pdf?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=everolimus%20%20pancreatic&utm_content=1.
- [122] Brown, Lawrence D.; Cai, T. Tony; DasGupta, Anirban (2001). "Interval Estimation for a Binomial Proportion". *Statistical Science* 16 (2): 101–133. doi:10.1214/ss/1009213286. MR1861069. Zbl 02068924.
- [123] Obowiązujący od 19 listopada cennik usług Ars Medical Sp. z o.o.; wg <http://arsmedical.pila.pl/pobr/cennik.pdf> (ostatnia aktualizacja: 9 stycznia 2013 r.)
- [124] Łanda K. (red.). Pricing. Ceny leków refundowanych, negocjacje i podział ryzyka. CEESTAHC, Kraków / Warszawa, wrzesień 2009 roku
- [125] Komunikat DEF NFZ z 8 stycznia 2013 roku. Informacja o wielkości kwoty refundacji wraz z procentowym wykonaniem całkowitego budżetu na refundację w okresie styczeń-listopad 2012. www.nfz.gov.pl.
- [126] Jensen RT., Cadiot G., Brandi ML, et al. ENETS Consensus Guidelines for the Management of Patients with Digestive Neuroendocrine Neoplasms: Functional Pancreatic Endocrine Tumor Syndromes. *Neuroendocrinology* 2012;95:98–119.
- [127] http://www.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/2012_SRP/R-28-2012-Sunitinib/OT_431_SUTENT.pdf, styczeń 2012.
- [128] <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-sutent-pnet-fn-rec.pdf>, styczeń 2012.
- [129] http://www.cvz.nl/binaries/live/cvzinternet/hst_content/en/documents/assessments/asm1109-sunitinib-malate-sutent.pdf, styczeń 2012.
- [130] Program Afinitor w pNET (materiał dostarczony przez Podmiot Odpowiedzialny).
- [131] Öberg K., Knigge U., Kewkbeboom D., et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumours: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 23 (Supplement 7): vii224-vii130, 2012.
- [132] Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej Nr: AOTM-OT-431-22/2011. Ewerolimus (Afinitor®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym. Warszawa, październik 2012.
- [133] Zarządzenie Nr 28/2012/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 10 maja 2012 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie terapeutyczne programy zdrowotne.

11. Spis tabel, rysunków, wykresów i schematów

Spis tabel

Tabela 1. Klasyfikacja WHO dotycząca nowotworów neuroendokrynych trzustki w modyfikacji ENETS [5], [9].	17
Tabela 2. Kryteria oceny stopnia histologicznej dojrzałości nowotworów (ang. <i>grading</i>) neuroendokrynych żołądkowo-jelitowo-trzustkowych [6].	18
Tabela 3. Stopień kliniczno-patologicznego zaawansowania pNET (klasyfikacja pTNM) [9], [18].	19
Tabela 4. Propozycja oceny stopnia klinicznego zaawansowania GEP NET trzustki według ENETS [9].	19
Tabela 5. Lokalizacja i częstość występowania guzów neuroendokrynych trzustki [10].	24
Tabela 6. Rejestr żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych w Hiszpanii [94].	25
Tabela 7. Rejestr nowotworów neuroendokrynych w Niemczech [95].	25
Tabela 8. Rejestr nowotworów neuroendokrynych we Włoszech w latach 1985-2005 (częstość występowania różnych rodzajów nowotworu neuroendokrynych w przeliczeniu na 100 000 osób) [97].	26
Tabela 9. Rejestr nowotworów neuroendokrynych we Włoszech w latach 1985-2005 (5-letnie przeżycie w zależności od rodzaju nowotworu neuroendokrynego i płci) [97].	27
Tabela 10. Rejestr nowotworów neuroendokrynych w Brazylii [93].	27
Tabela 11. Charakterystyka 1 483 pacjentów z nowotworami neuroendokrynymi trzustki zarejestrowanymi w bazie SEER pomiędzy 1973-2000 rokiem [77].	28
Tabela 12. Analiza przeżycia pacjentów z wysoko lub średnio zróżnicowanym nowotworem neuroendokrynym w zależności od stopnia zaawansowania (nowotwory zdiagnozowane pomiędzy 1988-2004 rokiem) [91].	30
Tabela 13. Badania kliniczne II lub III fazy nowych terapii celowanych stosowanych u chorych z nowotworami neuroendokrynymi trzustki [16].	36
Tabela 14. Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej (ang. <i>practice guidelines</i>).	45
Tabela 15. Kryteria włączenia i kryteria wyłączenia z leczenia ewerolimusem w ramach programu lekowego [132].	48
Tabela 16. Zestawienie danych dotyczących analizowanej interwencji (technologii wnioskowanej) oraz potencjalnego komparatora (refundowanej technologii opcjonalnej) dla produktu leczniczego Afinitor®(ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym [44], [45].	54
Tabela 17. Zestawienie informacji dotyczących rekomendacji w krajach europejskich, Kanadzie i Australii w sprawie stosowania leków - ewerolimus (Afinitor®) oraz sunitynib (Sutent®) w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (stan na: 04.01.2013) [27], [63], [64], [65], [66], [67], [68], [68], [70], [71], [72], [88].	59
Tabela 18. Grupa limitowa 1086.0 – ceny i limity finansowania [116].	65
Tabela 19. Wartość wykonanego świadczenia 5.08.04.0000203 w okresie od stycznia 2011 do maja 2012 roku.	67
Tabela 20. Wydatki z budżetu płatnika publicznego w 2011 roku przeznaczone na refundację leków ewerolimusu stosowanych w ramach chemioterapii niestandardowej.	67
Tabela 21. Wyniki wstępnej analizy kosztu stosowania ocenianej technologii lekowej w przeliczeniu na 1. pacjenta.	83

Spis rysunków, wykresów i schematów

Rysunek 1. Schemat proponowanego porozumienia podziału ryzyka z zaznaczeniem przepływu środków finansowych pomiędzy Regulatorem a Podmiotem odpowiedzialnym.	81
Wykres 1. Zależność całkowitego kosztu ewerolimusu z perspektywy płatnika publicznego w danym roku od wielkości populacji docelowej.	82
Schemat 1. Terapia żołądkowo-jelitowo-trzustkowych nowotworów neuroendokrynych [133].	40

12. Aneks

12.1. Charakterystyka Produktu Leczniczego Afinitor® (ewerolimus)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie karty Charakterystyki Produktu Leczniczego Afinitor® firmy Novartis Europharm Limited [45] oraz streszczenia EPAR dla ogółu społeczeństwa [46].

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inne leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinaz białkowych.

Kod ATC: L01XE10.

Mechanizm działania:

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem mTOR (ang. *Mammalian Target of Rapamycin*). Ewerolimus wiąże się z międzykomórkowym białkiem FKBP-12, tworząc kompleks, który hamuje działanie kompleksu 1 kinazy mTOR (mTORC1). Zahamowanie szlaku przekazywania sygnałów mTORC1 zaburza translację i syntezę białek, hamując działanie rybosomalnej kinazy S6 (S6K1) oraz 4EBP1 (białka wiążącego eukariotyczny czynnik elongacyjny 4E), które regulują aktywność białek uczestniczących w cyklu komórkowym, angiogenezie i glikolizie. Ewerolimus zmniejsza stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Ewerolimus jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonna, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych *in vitro* i *in vivo*.

Postać farmaceutyczna:

Tabletka. Białe do lekko żółtawych, podłużne tabletki ze ściętymi krawędziami i bez nacięć, z wytłoczoną cyfrą „5” lub napisem „JHE” na jednej stronie i nadrukiem „NVR” na drugiej.

Wskazania do stosowania:

- **leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym,**
- leczenie pacjentów z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym, u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anty-VEGF (czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego),
- 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.

Dawkowanie i sposób podawania (dorośli, nowotwory neuroendokrynne trzustki):

Produkt leczniczy Afinitor® powinien być stosowany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka ewerolimusu wynosi 10 mg raz na dobę. Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści kliniczne lub do wystąpienia objawów znacznej toksyczności. W przypadku pominięcia dawki leku, nie należy przyjmować dodatkowej dawki, ale przyjąć kolejną dawkę o zwykłej porze. Produkt leczniczy Afinitor® powinien być podawany doustnie raz na dobę o tej samej porze, z posiłkiem lub bez. Produkt leczniczy Afinitor® w postaci tabletek należy połykać w całości popijając szklanką wody. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

Dostosowanie dawkowania ze względu na działania niepożądane: W przypadku wystąpienia poważnych i/lub niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych, może zajść konieczność zmiany dawkowania. Możliwe jest zmniejszenie dawki lub zaprzestanie dawki (np. na okres jednego tygodnia) produktu leczniczego Afinitor® a następnie rozpoczęcie podawania produktu leczniczego od dawki 5 mg. Jeżeli konieczne jest zmniejszenie dawki, sugerowana dawka to 5 mg na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Afinitor® u dzieci w wieku 0 do 18 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat), pacjenci z zaburzeniami czynności nerek: Dostosowanie dawkowania nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby: U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (B według skali Child-Pugh), dawkę należy zmniejszyć do 5 mg na dobę. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania ewerolimusu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C według skali Child-Pugh). W związku z tym nie zaleca się stosowania ewerolimusu w tej grupie pacjentów.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub jakiegokolwiek składnik pomocniczy preparatu.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Działania niepożądane: Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Novartis Europharm Limited, Wimblehurst Road Horsham West Sussex, RH12 5AB, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

Ewerolimus 5 mg: 30 tabletek: EU/1/09/538/001, 60 tabletek: EU/1/09/538/002, 90 tabletek: EU/1/09/538/003, 10 tabletek: EU/1/09/538/007.

Ewerolimus 10 mg: 30 tabletek: EU/1/09/538/004, 60 tabletek: EU/1/09/538/005, 90 tabletek: EU/1/09/538/006, 10 tabletek: EU/1/09/538/008.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia:
03.08.2009.

12.2. Charakterystyka Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib)

Przedstawione poniżej informacje opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Sutent® (sunitynib) firmy Pfizer Ltd [44].

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej.

Kod ATC: LO1XE04.

Mechanizm działania:

Sunitynib hamuje liczne receptory kinazy tyrozynowej, które biorą udział we wzroście nowotworów, w neoangiogenezie i w rozsiewie choroby nowotworowej z przerzutami. Sunitynib został zidentyfikowany jako inhibitor receptorów płytkowego czynnika wzrostu (PDGFR α i PDGFR β), receptorów czynników wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGFR1, VEGFR2 i VEGFR3), receptorów czynnika komórek pnia (KIT), kinazy tyrozynowej podobnej do Fms-3 (FLT3), receptorów czynnika stymulującego powstawanie kolonii (CSF-1R) i receptorów glejopochodnego czynnika neurotroficznego (RET).

Postać farmaceutyczna:

Kapsułka twarda, kapsułka żelatynowa z pomarańczowym wieczkiem i pomarańczowym korpusem, z wykonanymi białym atramentem napisami „Pfizer” na wieczku i „STN 12,5 mg lub 25 mg lub 37,5 mg lub 50 mg” na korpusie, zawierające granulki o barwie od żółtej do pomarańczowej.

Wskazania do stosowania:

- w leczeniu nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) nieoperacyjnych i (lub) z przerzutami u dorosłych po niepowodzeniu leczenia imatynibem ze względu na oporność lub nietolerancję,

- w leczeniu zaawansowanego raka nerki i (lub) raka nerki z przerzutami (MRCC) u dorosłych,
- **w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u dorosłych, u których doszło do progresji choroby.**

Dawkowanie i sposób podawania (w nowotworach neuroendokrynych trzustki):

Leczenie sunitynibem powinien rozpocząć lekarz doświadczony w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Zalecana dawka wynosi 37,5 mg raz na dobę, przyjmowana doustnie w sposób ciągły. Może być przyjmowana z posiłkiem lub bez posiłku. W przypadku pominięcia jednej z dawek nie należy stosować dodatkowej dawki. Pacjent powinien przyjąć zwykłą przepisana dawkę następnego dnia.

Dostosowanie dawki: Można stopniowo dokonywać zmian dawkowania za każdym razem o 12,5 mg, zależnie indywidualnie ocenianego bezpieczeństwa i tolerancji. Dawka maksymalna podawana maksymalna podawana w badaniu III fazy dotyczącym nowotworów neuroendokrynych wynosiła 50 mg na dobę. W zależności od indywidualnej oceny bezpieczeństwa i tolerancji może być konieczne zastosowanie przerw w podawaniu produktu.

Inhibitory/Induktory CYP3A4: Należy unikać równoczesnego podawania sunitynibu z silnymi induktorami oraz inhibitorami CYP3A4.

Wybrane grupy populacji

Dzieci i młodzież: Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności sunitynibu u pacjentów poniżej 18 lat. Brak dostępnych danych. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest właściwe w leczeniu wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki nieoperacyjnych lub z przerzutami u pacjentów z progresją choroby. Stosowanie sunitynibu u dzieci i młodzieży nie jest zalecane.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat): Około jedna trzecia uczestników badań klinicznych, u których zastosowano sunitynib była w wieku 65 lat lub powyżej. Nie obserwowano istotnych różnic pod względem bezpieczeństwa lub skuteczności leczenia pomiędzy młodszymi i starszymi pacjentami.

Pacjenci z zaburzoną czynnością wątroby: U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopnia A i B według klasyfikacji Child-Pugh), którym podaje się sunitynib nie jest zalecane modyfikowanie początkowego dawkowania. Nie przeprowadzono badań z sunitynibem stosowanym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby C według klasyfikacji Child-Pugh i dlatego jego stosowanie u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie jest zalecane.

Analiza problemu decyzyjnego dla produktu leczniczego Afinitor® (ewerolimus) stosowanego w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.



Pacjenci z zaburzoną czynnością nerek: Nie ma konieczności modyfikowania dawki początkowej podczas stosowania sunitynibu pacjentom z zaburzeniami czynności nerek (lekkimi do ciężkich), schyłkową niewydolnością nerek, czy pacjentom poddawanych hemodializie. Późniejsze modyfikacje dawkowania powinny zależeć od bezpieczeństwa i tolerancji leczenia u poszczególnych pacjentów.

Działania niepożądane:

Informacje dotyczące działań niepożądanych związanych z zastosowaniem produktu leczniczego Sutent® zostaną szczegółowo omówione w Analizie klinicznej opracowanej przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.

Przeciwwskazania:

- nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Podmiot odpowiedzialny posiadający pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:

Pfizer Ltd Ramstage Road Sandwich, Kent CT13 9NJ, Wielka Brytania.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

12,5 mg sunitynibu - 28 kapsułek: EU/1/06/347/004, 30 kapsułek: EU/1/06/347/001.

25 mg sunitynibu - 28 kapsułek: EU/1/06/347/005, 30 kapsułek: EU/1/06/347/002.

37,5 mg sunitynibu - 28 kapsułek: EU/1/06/347/008, 30 kapsułek: EU/1/06/347/007.

50 mg sunitynibu - 28 kapsułek: EU/1/06/347/006, 30 kapsułek: EU/1/06/347/003.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 lipca 2006/ 9 stycznia 2012.

Informacja o Centrum HTA

www.centrumhta.com

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. jest profesjonalnym ośrodkiem analitycznym, zajmującym się oceną efektywności klinicznej oraz ocenami ekonomicznymi procedur medycznych. Centrum HTA skupia się na ocenie wartości klinicznej i ekonomicznej leków, z wykorzystaniem nowoczesnych narzędzi analitycznych: **Medycyny Opartej na Dowodach Naukowych (EBM)** oraz **Oceny Technologii Medycznych (HTA)**.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. współpracuje z grupą kilkunastu konsultantów zajmujących się Oceną Technologii Medycznych (HTA); głównym konsultantem jest dr n. med. Paweł Kawalec, który usługami doradczymi w powyższym zakresie zajmuje się od ponad 9 lat, współpracując w międzyczasie z kilkunastoma firmami farmaceutycznymi i realizując dla nich ponad 350 projektów.

Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k. zapewnia szybką realizację zleceń, wysoką jakość usług oraz konkurencyjne ceny. Gwarantujemy wykonanie zleceń zgodnie z wymogami wiarygodności: w przypadku analiz efektywności klinicznej, analiz farmakoekonomicznych oraz analiz wpływu na system ochrony zdrowia zgodnie z aktualnymi **Wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM; www.aotm.gov.pl)**.

Produkty oferowane przez Centrum HTA Sp. z o.o. Sp. k.:

- **Charakterystyka segmentu rynku farmaceutycznego w Polsce,**
- **Pełny raport HTA** obejmujący:
 - analizę problemu decyzyjnego,
 - analizę efektywności klinicznej określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę użyteczności kosztów (opłacalności) określonego preparatu w porównaniu z wybranymi komparatorami,
 - analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce (analiza wpływu na system ochrony zdrowia).
- **Przegląd systematyczny** dotyczący efektywności klinicznej wybranych substancji aktywnych w porównaniu z innymi alternatywnie stosowanymi lekami,
- **Analizę finansowego wpływu decyzji o refundacji** określonego leku na budżet płatnika publicznego w Polsce, niezależnie od raportu HTA.