



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

**Vamin 18,
w rozpoznaniach zakwalifikowanych do
kodów ICD-10: C75.9 (nowotwór gruczołu
wydzielania wewnętrznego, nie określony)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-4/2014

Warszawa, luty 2014 r.

Zastosowane skróty:

5-FU – fluorouracyl

ALT – aminotransferaza alaninowa

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AST – aminotransferaza asparaginianowa

CT – tomografia komputerowa

ESMO – *European Society for Medical Oncology*

EUS – endoskopowa ultrasonografia

FDG-PET – pozytonowa tomografia emisyjna z fluorodeoksyglukozą

FNCLCC – *French National Federation of Cancer Centres*

HAS – *Haute Autorite de Sante*

HTA – ocena technologii medycznych

MRI – rezonans magnetyczny

NCCN – *National Comprehensive Cancer Network*

NET – nowotwór neuroendokrynnny

NG – *Nordic Guidelines*

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

no – nie osiągnięto

OS – przeżycie całkowite

PBAC – *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PFS – przeżycie wolne od progresji choroby

pNET – nowotwór neuroendokrynnny trzustki

PP – analiza zgodna z protokołem

PTAC – *Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee*

PTOK – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej

SMC – *Scottish Medicines Consortium*

WHO – *World Health Organization*

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Analiza wskazań	5
2.2.	Problem zdrowotny	5
2.3.	Opis świadczeń alternatywnych	7
2.4.	Liczebność populacji wnioskowanej	8
2.5.	Interwencje wnioskowane i komparatory	8
2.5.1.	Interwencja	8
2.5.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	8
2.5.1.2.	Wskazania zarejestrowane	8
2.5.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej	9
3.	Opinie ekspertów	9
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	9
4.1.	Rekomendacje kliniczne	9
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	11
5.	Analiza kliniczna	12
5.1.	Metodologia analizy klinicznej	12
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	12
5.3.	Bezpieczeństwo	12
6.	Analiza ekonomiczna	12
7.	Analiza wpływu na budżet	12
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	13
8.	Podsumowanie	13
9.	Piśmiennictwo	15
10.	Aneks	16
10.1.	Strategia wyszukiwania informacji	16

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma
zlecającego

02-10-2013
MZ-PLD-460-19199-31/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Podanie produktu leczniczego Vamin 18 w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony)

Typ zlecenia: zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację produktu leczniczego

Podstawa zlecenia (w przypadku braku informacji pozostawić bez zaznaczenia)

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

Wnioskowana technologia medyczna:

Vamin 18 Electrolyte-Free

Do finansowania we wskazaniu (choroba lub stan kliniczny wymienione przez wnioskodawcę we wniosku):

ICD-10: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Fresenius Kabi AB, S-751 74 Uppsala, Szwecja

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego Vamin 18 w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

W korespondencji z dnia 2 listopada 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Vamin 18 oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

W ramach tego opracowania wykorzystano fragmenty raportu skróconego AOTM-OT-431-39/2013 – „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (C75.9)” [1].

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego [2], produkt „Vamin 18 Electrolyte-Free jest wskazany do stosowania jako źródło aminokwasów w żywieniu pozajelitowym u dorosłych pacjentów. Vamin 18 Electrolyte-Free jest odpowiedni do stosowania szczególnie u pacjentów o znacznie zwiększonym zapotrzebowaniu na aminokwasy i (lub) ograniczeniu przyjmowania płynów”. Produkt leczniczy Vamin 18 nie jest więc stosowany w leczeniu nowotworów, może natomiast stanowić formę terapii wspomagającej.

W niniejszym raporcie przedstawiono informacje dotyczące leczenia nowotworów z grupy ICD-10 C75.9 oraz z uwagi na charakter analizowanego produktu leczniczego, raport uzupełniono o przegląd wytycznych z zakresu żywienia pozajelitowego u pacjentów onkologicznych.

2.1. Analiza wskazań

Kod ICD-10 C75.9 odnosi się do nieokreślonych nowotworów złośliwych gruczołu wydzielania wewnętrznego, z wyłączeniem nowotworów złośliwych: nadnerczy (C74.-), części wewnątrzwydzielniczej trzustki (C25.4), jajnika (C56), jąder (C62.-), grasicy (C37) oraz tarczycy (C73) [3].

Grupa kodów ICD-10, C75.- obejmuje nowotwory złośliwe: gruczołu przytarczowego (C75.0), przysadki gruczołowej (C75.1), przewodu nosowo-gardłowego (C75.2), szyszynki (C75.3), kłębka szyjnego (C75.4), ciała przyaortowego i innych ciał przyzwojowych (C75.5), z zajęciem wielu gruczołów dokrewnych, nie określone (C75.8) oraz gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony (C75.9) [3].

W sytuacji, gdy nie ma możliwości postawienia definitywnej diagnozy (brak wystarczającej informacji klinicznej pozwalającej postawić ścisłą diagnozę), zaleca się zastosowanie ogólniejszego kodu ICD-10 z podgrupy -.9 (nie określone) [4].

W oparciu o powyższe informacje, przyjęto że zlecenie Ministra Zdrowia obejmuje wskazania zakwalifikowane do kodów C75.0 – C75.8.

Dodatkowo, preparat analizowany w ramach tego opracowania jest produktem leczniczym stosowanym w ramach żywienia pozajelitowego. Produkt ten może znajdować zastosowanie u pacjentów z nowotworami u których rozwinęła się kacheksja, należy jednak zaznaczyć, że kod ICD-10 odnoszący się do wyniszczenia w przebiegu choroby nowotworowej to C80.9.

2.2. Problem zdrowotny

Definicja [1]

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią niejednorodną grupę guzów z przerzutami, dla których w momencie diagnostyki nie można rozpoznać jego miejsca pochodzenia poprzez standardowe procedury. Według patologii rozróżnia się:

- wysoko i średnio zróżnicowane gruczolakoraki,
- nisko zróżnicowane nowotwory (w tym nisko zróżnicowane gruczolakoraki),
- nowotwory płasko nabłonkowe,

- nowotwory niezróżnicowane,
- nowotwory z neuroendokrynnym zróżnicowaniem [ESMO 2011].

Nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego (enokryjne) stanowią grupę rozrostowych chorób związanych z zespołami nadmiernego wydzielania różnych substancji hormonalnych. Do tej grupy chorób zalicza się m.in.: nowotwory wywodzące się z komórek neuroendokrynnych [PTOK 2013a]. Nowotwory neuroendokryjne (NET) to guzy wywodzące się z rozproszonego układu endokrynnego [Szczeklik 2013].

Neuroendokryjne nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu reprezentują spektrum neuroendokrynnych nowotworów złośliwych. Są one rzadkie, mają zmienne zachowanie kliniczne, wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza [Stoyianni 2011].

Tabela 1. Klasyfikacja NET według WHO 2010 [Szczeklik 2013].

NET	Kryterium histologiczne	Histologiczne zróżnicowanie nowotworu (stopień)	Przebieg kliniczny
Nowotwór neuroendokrynnny G1	< 2 mitozy/10 HPF oraz Ki67 <3%	Wysokie (G1)	Najczęściej łagodny, często hipersekcja
Nowotwór neuroendokrynnny G2	2-20 mitoz/10 /HPF lub Ki67 3-20%	Pośrednie (G2)	Często łagodny, jednak częściej niż NET G1 może dawać przerzuty (klinicznie zachowuje się wówczas jak rak), możliwa hipersekcja
Rak neuroendokrynnny G3 (rak drobnokomórkowy lub wielkokomórkowy rak neuroendokrynnny)	>20 mitoz/10 HPF lub Ki67 > 20%	Niskie (G3)	Typowy dla nowotworu złośliwego

Wiele z NET nieznanego umiejscowienia jest nisko zróżnicowana i agresywna [NCCN 2014]. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu. W grupie pacjentów z NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu (G3) mediana przeżycia wynosi: 40 miesięcy, a przeżycie w 35-45% jest 5-letnie, natomiast o wysokim zróżnicowaniu (G1) mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca, a przeżycie w 33-50-% 2 lata [Pavlidis 2012].

Źródła: ESMO 2011, PTOK 2013a, Szczeklik 2013, NCCN 2014, Pavlidis 2012, Stoyianni 2011

Epidemiologia [1]

Złośliwe nowotwory układu wewnątrzwydzielniczego są stosunkowo rzadkimi jednostkami chorobowymi [PTOK 2013a]. Częstość występowania NET szacuje się na 2,5/100 000 osób [Szczeklik 2013] lub 5,25/100 000 osób w 2004 r. [NCCN 2014]. Według amerykańskiej bazy SEER pierwotne NET nieznanego umiejscowienia stanowią 13% NET (4 752 z 35 618) [NCCN 2014].

Źródła: PTOK 2013a, Szczeklik 2013, NCCN 2014

Poniżej podano zachorowania i zgony dla rozpoznania C75 – nowotwory złośliwe innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych, w które wchodzi oceniane rozpoznanie C75.9.

Tabela 2. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C75 [1]

Wskaźnik epidemiologiczny	Parametr	2011 r.		2010 r.		2009 r.	
		Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	Liczba	38	33	22	29	43	36
	Współczynnik*	0,2	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1
Zgony	Liczba	17	15	18	17	28	29
	Współczynnik*	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1

*na 100 000 mieszkańców.
Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krm/> data dostępu 10.01.2014 r.

Tabela 3. Dane epidemiologiczne dla rozpoznania C75.9. wg ekspertów klinicznych [1]

Ekspert kliniczny	Ekspert 1 (konsultant krajowy)	Ekspert 2
Zapadalność	„Okolo 150 chorych rocznie.”	„Brak danych epidemiologicznych”.
Chorobowość	Okolo 50 chorych rocznie”	„Według danych Centrum Onkologii w Polsce, w roku 2011 rozpoznanie C75 (według międzynarodowej klasyfikacji chorób ICD-10) postawiono u 71 chorych. Brak danych ilu chorych z podanej powyżej liczby było w zaawansowanej fazie choroby

nowotworowej. Jednak w większości przypadków (szacuje, że u około 80%) chorych rozpoznanie C75 stawiane jest w przypadku przerzutów odległych przy nieznanym punkcie wyjścia ogniska pierwotnego”.

Etiologia i patogeneza [1]

Część nowotworów endokrynych jest uwarunkowana genetycznie.

Źródła: PTOK 2013a

Obraz kliniczny [1]

NET o nieznanym umiejscowieniu z G3 mają indolentny przebieg i zazwyczaj obejmują wątrobę lub występują z objawami spowodowanymi wydzielaniem wazoaktywnych peptydów, natomiast z G1 charakteryzują się szybkim wzrostem.

Źródła: Pavlidis 2012

Diagnostyka [1]

Wstępna ocena pacjenta z biopsją wskazującą na NET nieznanego umiejscowienia, obejmuje historię rodzinną, objawy kliniczne, badania laboratoryjne, obrazowe i/lub immunohistochemiczne. Historia rodzinna jest szczególnie istotna, ponieważ może zidentyfikować krewnych, dotkniętych tym schorzeniem i pacjentów, którzy są w grupie ryzyka rozwoju mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej, tj.: MEN1 lub MEN2.

Ważny wpływ na leczenie może mieć ustalenie czy pacjent ma lub nie ma pierwotnego pNET. Potencjalnie pierwotne umiejscowienie nowotworu można zbadać za pomocą wielofazowej CT lub MRI. Ultradźwięki lub EUS trzustki może być pomocne u pacjentów z prawdopodobną insulinomą lub innymi pNET. Wiele NET ma specyficzne receptory dla amin lub peptydów (np. receptory somatostatynowe), w związku z czym można zastosować scyntyografię somatostatynowa w celu lokalizacji pewnych NET. W dodatku znakowanie radioizotopami (skan kości) jest zalecane w ocenie u pacjentów podejrzanych o przerzuty do kości. FDG-PET i obrazowanie mózgu może być okazjonalnie pomocne w odnalezieniu pierwotnego nowotworu, ale są one mniej wrażliwe w wysoko zróżnicowanych NET i powinny być rozważone jedynie w przypadkach nowotworów nisko zróżnicowanych. Można również rozważyć kolonoskopię, szczególnie w przypadkach wysoko zróżnicowanych przerzutów do wątroby, aby zidentyfikować nowotwór pierwotny jelita cienkiego lub okrężnicy.

Prawdopodobieństwo wystąpienia czynnego nowotworu nadnerczy i zespołu rakowiaka powinno zostać ustalone przed biopsją lub inną inwazyjną procedurą. Blokada alfa i przymusowe nawodnienie mogą być pomocne w podejrzeniu guza chromochłonnego lub przyzwójaka, a premedykacja oktreotydem zastosowana przed operacją, jeżeli podejrzewa się wystąpienie zespołu rakowiaka.

Źródła: NCCN 2014

Leczenie i cele leczenia [1]

Kiedy diagnozuje się NET o nieznanym umiejscowieniu próbuje się ustalić pochodzenie nowotworu, żeby zdecydować o sposobie leczenia. Jeżeli nie można zidentyfikować guza pierwotnego, leczenie prowadzi się w oparciu o jego histologię [NCCN 2014].

NET niskiego stopnia lub wysoko zróżnicowane powinny być leczone podobnie jak rakowiaki, natomiast nisko zróżnicowane, które są relatywnie wrażliwe na chemioterapię opartą na platynie, powinny być leczone agresywnie zgodnie z wytycznymi klinicznymi [Stoyianni 2011] (patrz tabela 11).

Źródła: NCCN 2014, Stoyianni 2011

2.3. Opis świadczeń alternatywnych

W oparciu o kod ATC, zidentyfikowano jeden produkt należący do tej samej grupy roztworów do żywienia pozajelitowego (B 05 BA 01 – Aminokwasy) - Aminoplasmal Paed 10%. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, Aminoplasmal Paed 10% jest źródłem aminokwasów jako element żywienia pozajelitowego w skojarzeniu z roztworami dostarczającymi energię (glukozę i tłuszcze) oraz elektrolity dla noworodków urodzonych o czasie lub przedwcześnie, niemowląt, małych dzieci i starszych dzieci, jeśli żywienie doustne lub dojelitowe nie jest możliwe, jest niewystarczające lub przeciwwskazane [5].

Produkt leczniczy Aminoplasmal Paed 10% wskazany jest w populacji dzieci, natomiast produkt Vamin 18 w populacji dorosłych, stąd pomimo wspólnego kodu ATC, nie można traktować produktu leczniczego Aminoplasmal Paed 10%, jako świadczenia alternatywnego do produktu Vamin 18.

2.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 4. Liczba zachorowań dla kodu ICD-10: C71 (populacja szersza niż w zleceniu), dla pozostałych kodów ICD-10 nie odnaleziono danych z uwagi na to, iż krajowy rejestr nowotworów obejmuje jedynie rejestr nowotworów złośliwych.

Kod ICD-10 \ rok	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014
C75	79	80	91	79	51	71	61	57	53

Źródło: Raporty na podstawie danych, Centrum Onkologii, <http://epid.coi.waw.pl/krn/> dostęp 28.11.2013, dane lat 2012-2014 stanowią ekstrapolację danych z lat 2006-2011

2.5. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.5.1. Interwencja

2.5.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Vamin 18 Electrolyte-Free, roztwór do infuzji [2]

Grupa farmakoterapeutyczna: roztwory do żywienia pozajelitowego, aminokwasy

Kod ATC: B05 BA 01

Postać farmaceutyczna: roztwór do infuzji

Dawkowanie: Dorośli pacjenci: zapotrzebowanie na azot niezbędny do utrzymania masy białkowej zależy od stanu zdrowia pacjenta (stan odżywienia i stopień stresu metabolicznego).

Zapotrzebowanie wynosi odpowiednio:

0,10 – 0,15 g azotu/kg mc./dobę (brak lub niewielki stres metaboliczny i prawidłowy stan odżywienia),

0,15 – 0,20 g azotu/kg mc./dobę (umiarkowany stres metaboliczny i prawidłowy stan odżywienia),

0,20 – 0,25 g azotu/kg mc./dobę (ciężki katabolizm, taki jak w oparzeniach, sepsie i urazach).

Zakres dawek 0,10 – 0,25 g azotu/kg mc./dobę odpowiada 5 – 14 ml produktu leczniczego Vamin 18 Electrolyte-Free/kg mc./dobę.

U pacjentów otyłych, dawkę należy obliczać w oparciu o szacowaną, prawidłową masę ciała.

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 22.11.1988 r.

Mechanizm działania: Vamin 18 Electrolyte-Free zawiera aminokwasy występujące w normalnym pożywieniu. Poza własnościami odżywczymi Vamin 18 Electrolyte-Free nie ma specyficznych działań farmakodynamicznych.

W celu optymalnego wykorzystania aminokwasów należy podać odpowiednią ilość wysokoenergetycznych węglowodanów (najlepiej glukozy) i tłuszczów.

Przeciwwskazania: Produktu leczniczego Vamin 18 Electrolyte-Free nie należy podawać pacjentom z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu aminokwasów, ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i ciężką mocznicą, jeżeli nie ma dostępu do urządzeń dializacyjnych.

Tabela 5. Kraje, w których produkt jest zarejestrowany

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Australia, Chiny, Grecja, Holandia, Hong Kong, Indonezja, Portugalia, Szwecja, Wielka Brytania	Vamin	Fresenius Kabi
na podstawie: Martindale: The Complete Drug Reference (dostęp 31.01.2014 r.) (dane aktualne na 18.11.2013 r.)		

2.5.1.2. Wskazania zarejestrowane

Vamin 18 Electrolyte-Free jest wskazany do stosowania jako źródło aminokwasów w żywieniu pozajelitowym u dorosłych pacjentów. Vamin 18 Electrolyte-Free jest odpowiedni do stosowania szczególnie u pacjentów o znacznie zwiększonym zapotrzebowaniu na aminokwasy i (lub) ograniczeniu przyjmowania płynów.

2.5.2. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej

Produkt leczniczy Vamin 18 nie był przedmiotem wcześniejszej oceny Rady Przejrzystości i Prezesa AOTM.

3. Opinie ekspertów

Konsultant Krajowy w dziedzinie medycyny paliatywnej wyraził opinię, iż „żywienie dojelitowe, żywienie pozajelitowe u pacjentów objętych opieką paliatywną stosowane jest rzadko i w części przypadków postrzegane jest jako uporczywa terapia”. Dodatkowo Konsultant Krajowy wskazał, iż nigdy nie stosował analizowanego produktu oraz nie potrafił „znaleźć w środowisku medycyny paliatywnej nikogo, kto znałby ten produkt”.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 5 przedstawia rekomendacje kliniczne odnoszące się do leczenia pacjentów u których zdiagnozowano nowotwory złośliwe nieokreślonego wydzielenia zewnętrznego. Żadna z rekomendacji nie odnosi się do analizowanego w ramach tego opracowania produktu leczniczego Vamin 18.

Tabela 6 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z nowotworami złośliwymi nieokreślonego wydzielenia wewnętrznego [1]

Kraj / region	Organizacja, rok/ Źródło finansowania	Rekomendowane interwencje
Polska	PTOK 2013b	<p>W leczeniu nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z cechami neuroendokrynnymi, z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> do węzłów chłonnych zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w raku neuroendokrynnym głowy i szyi, do węzłów chłonnych nadobojczykowych lub węzłów chłonnych pachowych lub śródpiersia zaleca się chirurgię i/lub radioterapię + chemioterapię (zmiany jednostronne) lub chemioterapię (zmiany obustronne), mnoгих guzków w płucach zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w drobnokomórkowym raku płuca, pojedyncze guzki płucne zaleca się wycięcie, do wątroby zaleca się chirurgię (zmiany możliwe do wycięcia), chemioterapię/leczenie regionalne lub leczenie paliatywne (farmakologiczne łagodzenie objawów hipersekcji) (zmiany niemożliwe do wycięcia), do kości zaleca się chemioterapię z radioterapią, do mózgu zaleca się postępowanie zgodne ze stosowanym w przerzutach w ośrodkowym układzie nerwowym. <p>Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynnych powinna uwzględniać stopień zróżnicowania histologicznego. Raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i stosować schematy chemioterapii złożone z cisplatyny i etopozydu, które pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych). W przypadku raków neuroendokrynnych o wyższym stopniu zróżnicowania należy rozważyć podawanie analogów somatostatyny (konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych). Stosowanie chemioterapii w hormonalnie czynnych nowotworach układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji i w zasadzie jest zalecane w przypadku braku możliwości opanowania objawów nowotworu za pomocą innych metod (np. analogi somatostatyny u chorych z ekspresją receptorów).</p>
Europa	ESMO 2011	<p>Proponowane leczenie:</p> <ul style="list-style-type: none"> nisko zróżnicowanego NET o nieznanym umiejscowieniu: chemioterapia oparta na platynie i etopozydzie; wysoko zróżnicowanego NET o nieznanym umiejscowieniu: analogi somatostatyny, streptomycyna+5-FU, sunitynib, ewerolimus.
Skandynawia	NG 2010	<p>Wskazaniem do operacji jest obecność przerzutów do wątroby. Pacjenci z niskim indeksem proliferacyjnym powinni być leczeni analogami somatostatyny i interferonem alfa a pacjenci z wyższym indeksem proliferacyjnym – chemioterapią (cisplatyna +etopozyd). Terapia radionuklidami receptora peptydowego może być wskazana jako II lub III linia leczenia pacjentów z pozytywną scyntyografią receptora somatostatynowego. Podobnie można zastosować leczenie interwencyjne z radioablacją lub embolizacją wątroby.</p>
Anglia i Walia	NICE 2010	<p>U pacjentów z potwierdzonym nowotworem nieznanego umiejscowienia (klinicznie i/lub laboratoryjnie) oraz w odpowiednim stanie zdrowia można zastosować chemioterapię. Można im</p>

		<p>także zaferować uczestnictwo w badaniu klinicznym.</p> <p>U pacjentów z nisko zróżnicowanymi NET nieznanego umiejscowienia można zastosować chemioterapię opartą na paklitakselu, karboplatynie i etopozydzie. Schemat oparty na cisplatynie i etopozydzie jest co najmniej tak samo skuteczny i mniej toksyczny.</p>
Francja	FNCLCC 2002*	<p>Leczenie pacjentów z NET o nieznanym umiejscowieniu uwzględniać zróżnicowanie komórek. Nisko zróżnicowane formy są zazwyczaj chemio wrażliwe, w związku z czym ich leczenie powinno być oparte na skojarzeniu soli platyny z etopozydem (poziom dowodów C). Nie ma standardu leczenia form wysoko zróżnicowanych, a decyzja odnośnie ich leczenia powinna być podejmowana wielodyscyplinarnie, biorąc pod uwagę objawy i progresję raka.</p>
USA	NCCN 2014**	<p>Nisko zróżnicowane NET powinny być leczone:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli są operacyjne – chirurgicznie z chemioterapią (schemat cisplatyny lub karboplatyny i etopozydu) oraz z lub bez radioterapii lub należy rozważyć radiochemioterapię; 2) gdy choroba jest miejscowa i nieoperacyjna – radioterapią z ww. chemioterapią, jeżeli guz jest czynny hormonalnie można także rozważyć terapię oktreotydem lub lanreotydem; 3) w przypadku przerzutów – ww. chemioterapią, jeżeli guz jest czynny hormonalnie można rozważyć także terapię oktreotydem lub lanreotydem [Kategoria 2A]. <p>Wysoko zróżnicowane nowotwory powinny być leczone podobnie do typowych rakowiaków:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) jeżeli możliwa jest resekcja, należy ją przeprowadzić (w tym także objąć nią przerzuty); 2) w przypadku małego nowotworu bezobjawowego – obserwacja markerów i skan co 3-12 miesięcy lub podanie oktreotydu w celu kontroli guza; 3) w przypadku miejscowo objawowego nowotworu pierwotnego – należy rozważyć operację; 4) w przypadku klinicznie istotnego nowotworu – podanie oktreotydu w celu kontroli guza; 5) gdy wystąpi zespół rakowiaka – podanie oktreotydu lub lanreotydu w celu kontrolowania objawów oraz echokardiogram, gdy są objawy choroby serca lub planowany jest duży zabieg chirurgiczny [Kategoria 2A]. <p>W przypadku wystąpienia istotnie klinicznej progresji choroby można zastosować: oktreotyde, jeżeli nie jest aktualnie otrzymywany i rozważyć regionalną terapię wątroby (embolizacja tętnicza, chemoembolizacja, radioembolizacja) [kategoria 2B] lub cytoredukcyjną operację/terapię ablacyjną [Kategoria 2B] lub ewerolimus [Kategoria 3] lub chemioterapię cytoredukcyjną [Kategoria 3], jeżeli nie ma innych dostępnych opcji.</p>

*poziom C: dostępne badania są niskiej jakości lub ich wyniki nie są zgodne ze sobą; standard: procedura lub leczenie, które jest rozważone jako

**Kategoria 2A: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano jednolity konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 2B: rekomendacja na podstawie dowodów naukowych niższego poziomu, uzyskano konsensus członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Kategoria 3: rekomendacja na podstawie jakichkolwiek dowodów naukowych, uzyskano niejednolite stanowisko członków NCCN, że interwencja jest właściwa.

Tabela 7 Rekomendacje towarzystwa ESPEN (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism) dotyczące żywienia pozajelitowego pacjentów z nowotworami [6]

Temat rekomendacji	Rekomendacja	Poziom dowodu
Stan odżywienia	Ocena stanu odżywienia powinna być przeprowadzona u wszystkich pacjentów na etapie diagnozy nowotworu i być powtarzana przy każdej wizycie w celu zainicjowania wczesnej interwencji żywieniowej, przed wystąpieniem poważnego stanu u pacjenta, gdy szanse na powrót do stanu normalnego są niskie.	C
	Całkowity dzienny wydatek energetyczny u chorych na raka może być uznany za podobny do zdrowych osób, lub 20-25 kcal/kg/dzień dla obłożnie chorych i 25-30 kcal/kg/dobę u pacjentów ambulatoryjnych.	C
	U większości chorych na nowotwory wymagających żywienia pozajelitowego tylko przez krótki okresu czasu, nie trzeba stosować preparatów specjalnych. Stosowanie wyższej niż zwykle procentu lipidów (np. 50% energii niebiałkowej) może być korzystne dla tych pacjentów z klinicznie jawną kacheksją u których jest konieczność długotrwałego żywienia pozajelitowego.	C
Wskazanie	Cele terapeutyczne żywienia pozajelitowego u pacjentów nowotworowych dotyczą poprawy funkcji i wyników zdrowotnych poprzez: <ul style="list-style-type: none"> • zapobieganie i leczenie niedożywienia i kacheksji • lepsze przestrzeganie terapii przeciwnowotworowej • kontrolę pewnych niekorzystnych efektów terapii przeciwnowotworowych • poprawa jakości życia 	C
	Żywienie pozajelitowe jest nieskuteczne i prawdopodobnie szkodliwe u pacjentów onkologicznych bez afagii, u których niewydolność jelit nie jest wynikiem problemów z przewodem pokarmowym	A
	Żywienie pozajelitowe jest rekomendowane u pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych lub ciężkim zapaleniem jelit wynikającym z wpływu radioterapii	C
	Racje żywnościowe	Żywienie pozajelitowe jest zalecane u pacjentów u których przewiduje się niedostateczną podaż pokarmu (<60% szacowanego wydatku energetycznego) przez ponad 10 dni
	Żywienie pozajelitowe nie jest zalecane jeżeli spożycie doustne lub dojelitowe jest	A

	wystarczające	
	W obecności zapalenia ogólnoustrojowego wydaje się być bardzo trudnym do osiągnięcia pełnego anabolizmu białkowego u pacjentów z nowotworem. W takiej sytuacji, oprócz interwencji żywieniowej, zalecane są działania farmakologiczne w celu modulowania odpowiedzi zapalnej.	C
	Wstępne dane sugerują potencjalną pozytywną rolę insuliny. Nie ma danych na temat kwasów tłuszczowych n-3.	C
Opieka okołoperacyjna	Żywnienie pozajelitowe w okresie okołoperacyjnym jest zalecane niedożywionym pacjentom u których nie jest możliwe stosowanie żywienia dojelitowego	A
	Żywnienie pozajelitowe w okresie okołoperacyjnym nie powinno być stosowane u pacjentów dobrze odżywionych	A
Żywnienie podczas terapii niechirurgicznej	Nie rekomenduje się rutynowego wykorzystania żywienia pozajelitowego podczas chemioterapii, radioterapii lub terapii łączonych	A
	Żywnienie pozajelitowe jest zalecane u pacjentów u których nie jest możliwe żywienie dojelitowe, a którzy są niedożywieni lub czeka ich dłuższy niż tydzień okres wyголоdzenia	C
Żywnienie u pacjentów nieuleczalnie chorych	W przypadku niewydolności jelit, długotrwałe żywienie pozajelitowe powinno być zapewnione w sytuacji, gdy: 1) żywienie dojelitowe jest niewystarczające; 2) oczekiwanie odnośnie przeżycia w związku z postępem nowotworu jest dłuższe niż 2-3 miesiące; 3) oczekuje się, że żywienie pozajelitowe może ustabilizować lub poprawić stan sprawności i jakość życia; 4) pacjent oczekuje tego typu wsparcia żywieniowego.	C
	Istnieje prawdopodobna korzyść dodatkowego, "uzupełniającego" żywienia pozajelitowego u pacjentów z nieuleczalnym rakiem związanym z utratą masy ciała i zmniejszoną podażą składników odżywczych	B
Przeszczep szpiku kostnego	U pacjentów z przeszczepem szpiku kostnego, żywienie pozajelitowe powinno być zarezerwowane tylko dla osób z ciężkim zapaleniem błon śluzowych, niedrożnością przewodu pokarmowego lub wymiotami opornymi na leczenie.	B
	Nie ma jednoznacznych rekomendacji odnośnie czasu wprowadzenia żywienia pozajelitowego u pacjentów z przeszczepem szpiku kostnego. Wycofanie żywienia pozajelitowego powinno być rozważone u pacjentów, którzy są w stanie tolerować dojelitowo około 50% potrzeb żywieniowych.	C
	Pacjenci z przeszczepem szpiku mogą uzyskać korzyść z żywienia pozajelitowego uzupełnionego o glutaminę	B
Wzrost nowotworu	Chociaż żywienie pozajelitowe dostarcza składników odżywczych dla nowotworu, nie ma dowodów, że ma to szkodliwy wpływ na wynik leczenia. Czynnikiem ten powinien mieć zatem wpływ na decyzję odnośnie żywienia pacjenta nowotworowego, kiedy żywienie pozajelitowe jest klinicznie wskazane.	C

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

Przeprowadzono wyszukiwanie na stronach agencji HTA oraz organizacji działających w ochronie zdrowia informacji dotyczących ewentualnych rekomendacji z zakresu finansowania ze środków publicznych ewerolimusu.

Sprawdzono m.in. strony internetowe:

- HAS – Haute Autorité de Santé;
- SMC – Scottish Medicines Consortium
- Ontario – Ministry of Health and Long-Term Care;
- CADTH – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health;
- PTAC – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee;
- PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee;
- NICE – National Institute for Health and Clinical Excellence.

Słowa kluczowe zastosowane podczas wyszukiwania: everolimus, Votubia.

Odnaleziono 2 pozytywne decyzje refundacyjne francuskiego HAS, pochodzące z 18 kwietnia 2007 i 3 października 2012 roku dotyczące stosowania preparatu PERIKABIVEN (emulsja do infuzji w której skład wchodzi Vamin 18) w ramach żywienia pozajelitowego u dorosłych i dzieci w wieku >2 lat, gdy żywienie doustne lub dojelitowe jest niemożliwe, niewystarczające lub nieodpowiednie.

Data ostatniego wyszukiwania: 31.01.2014 r.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 27 stycznia 2014 r. Dodatkowo przeszukano strony instytucji publikujących wytyczne kliniczne. Wyszukiwanie ukierunkowano na identyfikację już istniejących niezależnych raportów HTA oraz przeglądów systematycznych. Zidentyfikowane przeglądy systematyczne stanowiły podstawę do oceny skuteczności interwencji. Dodatkowo w trakcie przeprowadzanej selekcji badań pierwotnych wyszukiwano badania opublikowane po dacie wyszukiwania we włączonych przeglądach systematycznych. Jeśli w wyniku systematycznego wyszukiwania nie zostały zidentyfikowane badania wtórne oraz RCT, włączone zostały do analizy badania obserwacyjne, badania typu case series (niekomparatywne), oceniające analizowaną interwencję.

Celem wyszukiwania było również zidentyfikowanie analiz ekonomicznych opartych na przeglądzie systematycznym, rekomendacji finansowych oraz rekomendacji klinicznych.

Strategia wyszukiwania w elektronicznych bazach danych przeprowadzono z zachowaniem możliwie najwyższej czułości.

Sprawdzone zostały również doniesienia ze źródeł takich jak: odniesienia bibliograficzne zawarte w publikacjach dotyczących badań klinicznych; strony agencji HTA oraz innych organizacji, publikujących informacje dotyczące rekomendacji finansowych dla technologii medycznych.

Pierwszy etap doboru badań – obejmował selekcję na podstawie tytułów i abstraktów, drugi – na podstawie pełnych tekstów publikacji.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania preparatu Vamin 18 w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono 1 publikację raportującą wyniki analizy dozymetrycznej u pacjentów z rozszianymi nowotworami endokrynnymi poddanych radioterapii [9]. W publikacji podano informację, że pacjentom podawano aminokwasy kationowe „Vamin-14 of 18” na ok. 30 minut przed rozpoczęciem podawania znakowanego radioizotopowo analogu somatostatyny. Odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny [10] w którym raportowano podanie produktu leczniczego Vamin 18 w celu nerfoprotekcyjnym przed i po każdym cyklu terapii izotopowo znakowanymi analogami somatostatyny.

Nie odnaleziono innych informacji dotyczących stosowania analizowanego produktu leczniczego w terapii nowotworów lub w ramach leczenia wspomagającego przy terapii przeciwnowotworowej.

5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań raportujących wyniki odnoszące się do oceny bezpieczeństwa produktu leczniczego Vamin 18. Przedstawiono dane zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Vamin 18 .

Rzadko mogą wystąpić nudności. Podczas żywienia pozajelitowego odnotowano przejściowe zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych. Przyczyny tych zaburzeń nie zostały dotychczas wyjaśnione. Przypuszcza się, że mogą one być wywołane chorobą podstawową, a także zależą od składu i ilości produktów podawanych w żywieniu pozajelitowym.

Podczas podawania roztworów aminokwasów obserwowano reakcje nadwrażliwości.

Podobnie jak w przypadku innych roztworów hipertonicznych do infuzji, podczas podawania do żył obwodowych może wystąpić zakrzepowe zapalenie żył. Ryzyko może być zmniejszone poprzez jednoczesne podanie w infuzji produktu leczniczego Intralipid.

6. Analiza ekonomiczna

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania produktu leczniczego Vamin 18 w przedmiotowym wskazaniu ze środków publicznych w Polsce.

7.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

W latach 2012 i 2013 wydatki płatnika publicznego na finansowanie stosowania produktu leczniczego Vamin 18 w przedmiotowym wskazaniu były następujące:

Tabela 8. Wydatki na stosowanie Vamin 18 we wskazaniu C75.9.

Kod rozpoznania	2012			2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
C75.9	2	33	43 474,00	2	10	3 607,26

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie produktu leczniczego Vamin 18 w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Zlecenie z art. 31 e ust. 1 ustawy o z dnia 24 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.)

W korespondencji z dnia 2 listopada 2013 roku Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: C75.9 (nowotwór gruczołu wydzielania wewnętrznego, nie określony). W toku prac wystąpiono do ekspertów klinicznych z prośbą o opinie dotyczące ww. technologii medycznej.

Ponadto wystąpiono do Narodowego Funduszu Zdrowia oraz Ministerstwa Zdrowia z prośbą o podanie danych dotyczących ilości zrefundowanych opakowań produktu leczniczego Vamin 18 oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Problem zdrowotny

Pod względem patologii w nowotworach o nieznanym umiejscowieniu wyróżnia się m.in.: nowotwór z neuroendokrynnym zróżnicowaniem. Neuroendokrynnie nowotwory złośliwe o nieznanym umiejscowieniu to rzadkie nowotwory (13% NET), mające zmienne zachowanie kliniczne wskazane przez stopień lub zróżnicowanie guza. Należą one do nowotworów o korzystnym rokowaniu: w NET nieznanego umiejscowienia o niskim zróżnicowaniu 5-letnie przeżycie dotyczy 35-45% przypadków (mediana przeżycia: 40 miesięcy), natomiast o wysokim zróżnicowaniu 2-letnie przeżycie dotyczy 33-50-% przypadków (mediana przeżycia wynosi: 15,5 miesiąca).

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Vamin 18 Electrolyte-Free zawiera aminokwasy występujące w normalnym pożywieniu. Poza własnościami odżywczymi Vamin 18 Electrolyte-Free nie ma specyficznych działań farmakodynamicznych. Vamin 18 Electrolyte-Free jest wskazany do stosowania jako źródło aminokwasów w żywieniu pozajelitowym u dorosłych pacjentów. Vamin 18 Electrolyte-Free jest odpowiedni do stosowania szczególnie u pacjentów o znacznie zwiększonym zapotrzebowaniu na aminokwasy i (lub) ograniczeniu przyjmowania płynów.

Alternatywne technologie medyczne

W oparciu o kod ATC, zidentyfikowano jeden produkt należący do tej samej grupy roztworów do żywienia pozajelitowego (B 05 BA 01 – Aminokwasy) - Aminoplasma Paed 10%. Według Charakterystyki Produktu Leczniczego, Aminoplasma Paed 10% jest źródłem aminokwasów jako element żywienia pozajelitowego w skojarzeniu z roztworami dostarczającymi energię (glukozę i tłuszcze) oraz elektrolity dla noworodków urodzonych o czasie lub przedwcześnie, niemowląt, małych dzieci i starszych dzieci, jeśli żywienie doustne lub dojelitowe nie jest możliwe, jest niewystarczające lub przeciwwskazane.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

W ramach przeglądu systematycznego baz danych nie odnaleziono badań dotyczących stosowania preparatu Vamin 18 w analizowanym wskazaniu. Odnaleziono 1 publikację raportującą wyniki analizy dozymetrycznej u pacjentów z rozszianymi nowotworami endokrynnymi poddanych radioterapii. W publikacji podano informację, że pacjentom podawano aminokwasy kationowe „Vamin-14 of 18” na ok. 30 minut przed rozpoczęciem podawania znakowanego radioizotopowo analogu somatostatyny. Odnaleziono 1 abstrakt konferencyjny w którym raportowano podanie produktu leczniczego Vamin 18 w celu nerfoprotekcyjnym przed i po każdym cyklu terapii izotopowo znakowanymi analogami somatostatyny.

Nie odnaleziono innych informacji dotyczących stosowania analizowanego produktu leczniczego w terapii nowotworów lub w ramach leczenia wspomagającego przy terapii przeciwnowotworowej.

Analiza ekonomiczna

Z uwagi na brak danych, w tym dotyczących oszacowania efektywności klinicznej, nie wykonano oszacowań.

Analiza wpływu na budżet

Wartość refundacji dla produktu leczniczego Vamin 18 w wskazaniu zakwalifikowanego do kodu ICD-10: C74.9 wyniosła w roku 2012 ponad 43 tyś. PLN i ponad 3,6 tyś. w roku 2013.

Rekomendacje kliniczne

Spośród 6 rekomendacji (Polska, kraje europejskie, USA) odnoszących się do leczenia nowotworów neuroendokrynnych, żadna nie odnosiła się do stosowania produktu leczniczego Vamin 18 w analizowanym wskazaniu. Wytyczne towarzystwa ESPEN z 2009 odnoszące się do stosowania żywienia pozajelitowego u pacjentów z nowotworami, rekomendują stosowanie żywienia pozajelitowego u pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych lub ciężkim zapaleniem jelit wynikającym z zastosowanej radioterapii. Rekomendacje towarzystwa ESPEN nie odnosiły się do stosowania konkretnych produktów leczniczych.

Uwagi dodatkowe analityczne

Produkt Vamin 18 należy do grupy produktów leczniczych stosowanych w ramach żywienia pozajelitowego, u pacjentów z zwiększonym zapotrzebowaniem na aminokwasy lub w sytuacji ograniczonego przyjmowania płynów. Tym samym nie jest to produkt stosowany do leczenia nowotworów, natomiast może być wykorzystany w ramach postępowania wspomagającego w terapii nowotworów. Odnalezione w ramach niniejszego opracowania dowody naukowe, dotyczące stosowania produktu Vamin 18, jako terapii wspomagającej przy terapii nowotworów neuroendokrynnych z wykorzystaniem znakowanych izotopowo analogów somatostatyny, należy traktować w kategorii dowodów anegdotycznych. Niemniej, odnalezione rekomendacje towarzystwa ESPEN pozytywnie rekomendują stosowanie żywienia pozajelitowego u pacjentów z ciężkim zapaleniem błon śluzowych lub ciężkim zapaleniem jelit wynikającym z wpływu radioterapii, która jest stosowana w leczeniu analizowanych nowotworów.

9. Piśmiennictwo

- [1] AOTM-OT-431-39/2013 „Afinitor (ewerolimus) we wskazaniu: nowotwór złośliwy innych gruczołów wydzielania wewnętrznego i struktur pokrewnych – gruczoł wydzielania wewnętrznego, nieokreślony (C75.9)”, styczeń 2014 r.
- [2] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Vamin 18 Electrolyte-Free
- [3] ICD-10 Version: 2010, <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en>, dostęp: 31.01.2014 r.
- [4] AHIMA 2013. Clarification on the Use of External Cause and Unspecified Codes in ICD-10-CM, http://library.ahima.org/xpedio/groups/public/documents/government/bok1_050189.hcsp?dDocName=bok1_050189, dostęp: 31.01.2014
- [5] Charakterystyka Produktu Leczniczego – Aminoplasma Paed 10%, roztwór do infuzji
- [6] Bozzetti F., Arends J., et al. (2009) ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Non-surgical oncology. *Clinical Nutrition* 28:445-54.
- [7] HAS 2007 Commission de la Transparence – 18.04.2007
- [8] HAS 2012 Commission de la Transparence – 03.10.2012
- [9] Garkavij M., Nickel M., et al. (2010) 177Lu-[DOTA0,Tyr3] octreotate therapy in patients with disseminated neuroendocrine tumors: Analysis of dosimetry with impact on future therapeutic strategy. *Cancer* 15;116(4 Suppl):1084-92.
- [10] Sowa-Staszczak A., Pach D., et al. (2010) Assessment of effectiveness and toxicity of the therapy with somatostatin analogue labelled 90Y-DOTATATE in patients with non-functional pancreatic neuroendocrine tumours (PNT) *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37(Suppl 2):S333–S481.

10. Aneks

10.1. Strategia wyszukiwania informacji

Tabela 9 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Medline (Ovid)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	vamin.mp. or exp vamin/	77
2	vamin18.mp. or vamin 18.ti,ab,kw. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	6
3	1 or 2	77

Tabela 10 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Embase (Ovid)

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	vamin.mp. or exp vamin/	141
2	vamin18.mp. or vamin 18.ti,ab,kw. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	8
3	1 or 2	141

Tabela 11 Strategia i wyniki wyszukiwania informacji – Cochrane Library

#	Wyszukiwana fraza	Wyniki
1	vamin (all text)	35 (4 cochrane reviews; 31 trials)