



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Obsługi Rady Konsultacyjnej

Votubia (ewerolimus),
W rozpoznaniach zakwalifikowanych
do kodów ICD-10: C71.5; D30.0; D33;
D33.0

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-RK-431-1/2014

Warszawa, styczeń 2014 r.

Zastosowane skróty:

AML – angiomyolipoma

LAM - limfangioleiomiomatoza

mTOR – ang. mammalian target of rapamycin, kinaza mTOR, tzw. ssaczy cel rapamycyny

OUN – ośrodkowy układ nerwowy

SEGA - gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy

TSC - stwardnienie guzowate

VEGF - czynnik wzrostu śródbłónka naczyniowego

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	4
2.	Problem decyzyjny	5
2.1.	Rozdzielność wskazań	5
2.2.	Problem zdrowotny	5
2.2.1.	Nowotwory mózgu	5
2.2.2.	Nowotwory łagodne nerki	6
2.2.3.	Opis świadczeń alternatywnych.....	7
2.2.4.	Liczebność populacji wnioskowanej	7
2.3.	Interwencje wnioskowane i komparatory	8
2.3.1.	Interwencja	8
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	8
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	8
2.3.2.	Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości/ rekomendacje Prezesa dotyczące przedmiotowej technologii medycznej	9
3.	Opinie ekspertów	11
4.	Rekomendacje kliniczne i refundacyjne	11
4.1.	Rekomendacje kliniczne	11
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	11
5.	Analiza kliniczna	12
5.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	12
5.2.	Wyniki analizy klinicznej	13
5.2.1.	D30.0 Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka.....	13
5.2.2.	Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowie), D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)	13
5.3.	Bezpieczeństwo	14
6.	Analiza ekonomiczna.....	15
7.	Analiza wpływu na budżet.....	15
7.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	15
8.	Podsumowanie	15
9.	Piśmiennictwo.....	19

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 Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)

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:

ewerolimus

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

nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); Nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Novartis Poland Sp. z o.o.

2. Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie ewerolimusu w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)

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: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe). 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 ewerolimusu oraz liczby pacjentów leczonych wnioskowaną technologią w przedmiotowych wskazaniach.

Za zgodą Ministra Zdrowia (pismo MZ-PLD-460-19199-41/DJ/13) wykonano raport skrócony.

2.1. Rozdzielność wskazań

Wskazanie zarejestrowane: naczyniakomięśniakotłuszczak nerki (AML) związany ze stwardnieniem guzowatym (TSC), gwiaździatek podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego:

Wskazanie wnioskowane: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); Nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)

Komentarz: wskazania zarejestrowane mogą stanowić zawężenie populacji ze wskazań wnioskowanych D30.0 i C71.5. Wskazania wnioskowane D33 i D33.0 nie pokrywają się z wnioskowaniem zarejestrowanym.

2.2. Problem zdrowotny

2.2.1. Nowotwory mózgu

Epidemiologia

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Standaryzowane współczynniki zachorowalności na złośliwe nowotwory OUN w ostatnich latach wynoszą około 6 / 105 u mężczyzn i około 5 / 105 u kobiet. Rocznie z powodu pierwotnych nowotworów OUN umiera w Polsce około 2300 chorych (wskaźnik struktury ok. 3%). Ponad 40% pierwotnych nowotworów wewnątrzczaszkowych to glejaki, które stanowią jednocześnie 70-80% pierwotnych nowotworów złośliwych OUN. W miarę upowszechnienia obrazowej diagnostyki coraz częściej rozpoznaje się oponiaki, które w niektórych krajach są najczęstszym nowotworem pierwotnym OUN (ok. 30%). Nowotwory pochodzenia neuroepitelialnego występują nieznacznie częściej u mężczyzn, a oponiaki są około 2-krotnie częściej rozpoznawane u kobiet. Zapadalność na złośliwe glejaki i oponiaki wzrasta z wiekiem. Rdzeniaki płodowe i inne prymitywne nowotwory neuroektodermalne (PNET, primitive neuroectodermal tumours), gwiaździateki włosatokomórkowe oraz wyściółczaki występują głównie u dzieci i młodzieży. Przerzuty innych nowotworów stwierdza się ponad 2-krotnie częściej niż nowotwory pierwotne OUN.

Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr. Pierwotne chłoniaki mózgu występują częściej u chorych zakażonych wirusem HIV (niezależnie od stopnia osłabienia odporności) i u biorców przeszczepów narządów poddawanych immunosupresji.

Diagnostyka

Badanie podmiotowe i przedmiotowe obejmuje:

- wywiad (w tym również od członków rodziny lub towarzyszących osób);
- ogólne badanie przedmiotowe z określeniem ciśnienia tętniczego i czynności serca;
- badanie neurologiczne;
- ocenę stanu sprawności (wg skali WHO lub Karnofsky'ego);
- informacje na temat rodzaju i leczenia chorób współwystępujących;
- badanie dna oka u pacjentów z objawami sugerującymi podwyższone ciśnienie wewnątrzczaszkowe.

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe).

Leczenie

Zasady postępowania różnią się w zależności od rodzaju nowotworu i dlatego do zaplanowania leczenia konieczne jest rozpoznanie histologiczne (wyjątkiem jest bardzo duże prawdopodobieństwo ustalenia rozpoznania na podstawie obrazowych badań w nowotworach łagodnych i glejakach z typowym obrazem MR). Uzyskanie rozpoznania histologicznego guza wewnątrzczaszkowego zawsze wymaga wykonania zabiegu chirurgicznego i wiąże się z pewnym ryzykiem powikłań. Techniki stereotaktyczne umożliwiają względnie bezpieczne wykonanie biopsji również w przypadkach guzów położonych głęboko i w ważnych czynnościowo okolicach. Powikłania, najczęściej krwawienie wewnątrzczaszkowe, występują w przypadku kilku procent chorych po biopsjach stereotaktycznych, a materiał wystarczający do postawienia diagnozy uzyskuje się w ponad 90% przypadków.

Leczenie złośliwych nowotworów mózgu zwykle polega na połączeniu metod zachowawczych i zabiegowych. W najczęstszych pierwotnych złośliwych nowotworach OUN, czyli w złośliwych glejakach, dostępne metody leczenia skojarzonego umożliwiają jedynie wydłużenie przeżycia. Trwałe wyleczenie uzyskuje się bardzo rzadko.

W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi metodami. Powszechne stosowanie diagnostyki obrazowej sprawia, że coraz częściej guzy wykrywa się przypadkowo. Zasady postępowania w takich przypadkach są ciągle przedmiotem dyskusji, ponieważ część przypadkowo wykrytych nowotworów nie powoduje objawów i nie wymaga leczenia.

2.2.2. Nowotwory łagodne nerki

Do łagodnych (niezłośliwych) nowotworów nerek zalicza się:

- Onkocytoma (oncocytoma) – guz nowotworowy wywodzący się z komórek wtrąconych cewek zbiorczych;
- Angiomyolipoma (angiomyolipoma renis) – inaczej naczyńniakomięśniakotłuszczak, guz pochodzenia mezenchymalnego, zbudowany z naczyń krwionośnych, mięśni gładkich i tkanki tłuszczowej w różnych proporcjach;

- inne nowotwory niezłośliwe nerek – dość częstym nowotworem łagodnym jest zazwyczaj bezobjawowy guz rdzenia wywodzący się z komórek śródmiąższowych (renomedullary interstitial renal tumor). Bardzo rzadko występuje guz komórek aparatu przykłębuszkowego (reninoma), który w obrazie klinicznym charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, wynikającym z nadmiaru reniny i wzmożonej aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron (Nefrologia 2009).

Epidemiologia

Ocenia się, że onkocytoma stanowi do 5% ogółu guzów litych nerek. Ze względu na bezobjawowy charakter angiomyolipoma trudno oszacować rzeczywistą częstość występowania, stwierdza się go nawet w 8% wszystkich autopsji (Nefrologia 2009).

Obraz kliniczny

Onkocytoma – klinicznie choroba przebiega w postaci krwimoczu i bólu w okolicy nerkowej, a w postaci uogólnionej może wywoływać niewydolność nerek. Objawy te występują zwykle w 6.-7. dekadzie życia, przy czym w większości wypadków choroba występuje bezobjawowo (Nefrologia 2009).

Leczenie

Onkocytoma – nie ustalono jednoznacznie zasad postępowania, zaleca się jednak bardzo wnikliwe monitorowanie nowotworu ze względu na możliwe współwystępowanie raka nerkowokomórkowego. Guzy podejrzane o charakter onkocytoma należy usuwać w sposób oszczędzający pozostały miąższ nerki.

Angiomyolipoma – w większości przypadków (rozmiar guza do 4 cm) zaleca się jedynie obserwację. Interwencje chirurgiczną należy rozważyć w przypadku znacznego powiększenia się guza i pojawienia powikłań (krwotoków). Angiomyolipoma należy usuwać w sposób oszczędzający pozostały miąższ nerki (Nefrologia 2009).

2.2.3. Opis świadczeń alternatywnych

Aktualnie w ramach programów lekowych finansowane ze środków publicznych są następujące technologie lekowe: temozolomid - leczenie nowotworów mózgu: Leczenie glejaków mózgu (ICD-10 C 71).

Podsumowując Załącznik 1. niniejszego raportu, w przedmiotowych wskazaniach w ramach chemioterapii refundowane są następujące technologie lekowe:

Tabela 1. Leki refundowane w ramach chemioterapii.

Wskazanie	Technologie refundowane w przedmiotowych wskazaniach
Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 komory mózgowe	Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych: D30.0 nerka	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
D33 niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum
Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: D33.0 mózg nadnamiotowe	Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

2.2.4. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 2. 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
C71	2850	2696	2689	2805	2732	2669	2673	2653	2634

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

2.3. Interwencje wnioskowane i komparatory

2.3.1. Interwencja

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

ewerolimus

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitory mTOR

Kod ATC: L01XE10, L04AA18

Postać farmaceutyczna: kapsułka twarda

Dawkowanie: w nowotworach doustnie 10 mg / doba

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA: 02.09.2011 r.

Mechanizm działania: Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. Jest silnym inhibitorem wzrostu i namnażania komórek guza, komórek śródbłonka, fibroblastów i komórek mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Wykazano również, że ewerolimus hamuje glikolizę guzów litych in vitro i in vivo.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną, na inne pochodne rapamycyny lub na którąkolwiek substancję pomocniczą (tj. butyloowany hydroksytoluen (E321), stearynian magnezu, laktoza jednowodna, hypromeloza, krospowidon typu A, laktoza bezwodna).

Tabela 3. Kraje, w których lek jest zarejestrowany

Kraj	Nazwa handlowa	Producent/podmiot odpowiedzialny
Australia; Bosnia & Hercegowina; Belgium; Canada; Switzerland; Chile; Germany; Finland; France; United Kingdom; Georgia; Greece; Croatia; Ireland; Israel; Lithuania; Netherlands; Norway; New Zealand; Oman; Sweden; Slovenia; Taiwan; United States; Austria; Poland; Latvia; Italy; Philippines	Afinitor	Novartis
Argentina; Austria; Australia; Bosnia & Hercegowina; Belgium; Bulgaria; Switzerland; Chile; Czech Republic; Germany; Denmark; Ecuador; Estonia; France; Georgia; Greece; Hong Kong; Croatia; Hungary; Israel; Iceland; Japan; South Korea; Lithuania; Latvia; Malta; Malaysia; Netherlands; Norway; Oman; Poland; Portugal; Serbia; Sweden; Slovenia; Slovakia; Thailand; Turkey; Taiwan; Venezuela; South Africa; Novartis Biosciences, Peru; Spain; Philippines	Certican	
Switzerland; Germany; France; United Kingdom; Sweden	Votubia	
United States	Zortress	

na podstawie: <http://www.drugs.com/international/everolimus.html> (dostęp 20.12.2013 r.)

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Naczyniakomięśniakotłuszczak nerki (AML) związany ze stwardnieniem guzowatym (TSC): Produkt leczniczy **Votubia** jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki w przebiegu TSC, u których istnieje ryzyko powikłań (na podstawie takich czynników jak wielkość guza lub obecność tętniaka bądź obecność mnogich lub obustronnych guzów), ale nie wymagają oni natychmiastowego leczenia chirurgicznego.

Dane potwierdzające zastosowanie w tym wskazaniu opierają się na analizie zmian łącznej objętości naczyniakomięśniakotłuszczaka.

Gwiaździatek podwyściółkowy olbrzymiokomórkowy (SEGA) w przebiegu stwardnienia guzowatego: Produkt leczniczy **Votubia** jest wskazany w leczeniu pacjentów w wieku 3 lat i starszych z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym w przebiegu TSC, którzy wymagają leczenia, ale nie kwalifikują się do leczenia operacyjnego.

Zostało to udowodnione na podstawie analizy zmiany objętości SEGA. Dalsza korzyść kliniczna, taka jak poprawa w zakresie objawów związanych z chorobą, nie została wykazana (ChPL **Votubia**)

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

Tabela 4. Wcześniejsze stanowiska Rady Przejrzystości dotyczące ewerolimusu

Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”</p> <p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitem (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD 10 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie całkowite i niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> <p>Uzasadnienie: Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2013 z dnia 22 lipca 2013 w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598 we wskazaniu: „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”</p> <p>Rada Przejrzystości negatywnie opiniuje wniosek o objęcie finansowaniem ze środków publicznych w ramach programu lekowego (kod EAN 5909990711567 i 5909990711568) we wskazaniu "Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER 2/neu, Afinitem (ewerolimusem), w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD 10 C 50)" z uwagi na brak dowodów na korzystny wpływ tej technologii na przeżycie całkowite i niekorzystną efektywność kosztową. Rada Przejrzystości dopuszcza zmianę decyzji po opublikowaniu nowych danych naukowych dotyczących przeżycia całkowitego i jakości życia.</p> <p>Uzasadnienie: Stanowisko powyższe, zdaniem Rady Przejrzystości jest uzasadnione w aspekcie dotychczasowych wyników badań naukowych.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 168/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711598 w ramach programu lekowego: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Ewerolimus wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Jest lekiem o dowiedzionej skuteczności klinicznej w przedmiotowym wskazaniu i akceptowalnych działaniach niepożądanych. Przy przyjęciu instrumentu podziału ryzyka, jest efektywny kosztowo.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 167/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. w sprawie oceny leku Afinitor (ewerolimus) kod EAN: 5909990711567 w ramach programu lekowego: leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym</p> <p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją leku Afinitor (ewerolimus) w we wskazaniu leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada zaznacza, że cel programu lekowego to: „Wydłużenie czasu przeżycia bez progresji choroby u chorych na nieoperacyjny lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowany nowotwór neuroendokrynną trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”, dlatego korekty wymaga tytuł programu lekowego („Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym”), w którym brak jest informacji, że dotyczy też średnio zróżnicowanych nowotworów. Rada akceptuje zaproponowany instrument podziału ryzyka.</p> <p>Uzasadnienie: Ewerolimus wydłuża przeżycia wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Jest lekiem o dowiedzionej skuteczności klinicznej w przedmiotowym wskazaniu i akceptowalnych działaniach niepożądanych. Przy przyjęciu instrumentu podziału ryzyka, jest efektywny kosztowo.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 105/2011 z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie zmiany sposobu lub poziomu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican)”</p> <p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne pozostawienie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznym przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia, przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów mTOR.</p> <p>Uzasadnienie: Ewerolimus (Certican) powinien być finansowany ze środków publicznych, ponieważ stanowi element podstawowych schematów immunosupresji, stosowanych u biorców nerki i serca. Obok efektu immunosupresyjnego, wykazuje także działanie przeciwnowotworowe, dlatego jest wskazany u biorców z przebyłym lub aktualnym nowotworem.</p>

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące ewerolimusu

Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
<p>Rekomendacja nr 106/2013 z dnia 19 sierpnia 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym (ICD-10: C 25.4)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że skuteczność kliniczna ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym została dowiedziona, a profil bezpieczeństwa leku jest akceptowalny. Ewerolimus wydłuża przeżycie wolne od progresji choroby oraz zwiększa prawdopodobieństwo jej stabilizacji i zmniejszenia masy guza. Przy uwzględnieniu instrumentu dzielenia ryzyka technologia jest efektywna kosztowo.</p>
<p>Rekomendacja nr 87/2012 z dnia 29 października 2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej albo dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości¹, uważa za niezasadne usunięcie ewerolimusu w leczeniu nieoperacyjnych lub z przerzutami wysoko lub średnio zróżnicowanych nowotworów neuroendokrynnych trzustki u dorosłych pacjentów z chorobą o przebiegu postępującym z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej. 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 sunitynu. W porównaniu z sunitynibem stosowanie ewerolimusu w analizowanym wskazaniu jest kosztowo-efektywne, a w przypadku uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka również kosztowo-użyteczne. Wartość terapeutyczna ewerolimusu i sunitynibu jest porównywalna (brak różnic istotnych statystycznie w porównaniu pośrednim dla punktów końcowych: przeżycie wolne od progresji oraz przeżycie całkowite). Prezes Agencji akceptuje sugestie Rady Przejrzystości odnośnie potrzeby zrównania kosztu terapii ewerolimusem do poziomu kosztu terapii sunitynibem.</p>
<p>Rekomendacja nr 89/2011 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych z dnia 5 grudnia 2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican)”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)”.</p> <p>Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem Rady Konsultacyjnej¹, uważa za wskazane, wprowadzenie odrębnej grupy limitowej dla leków o wspólnym mechanizmie działania – inhibitorów kinazy mTOR (ang. the mammalian Target Of Rapamycin).</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, zgodnie ze stanowiskiem¹ Rady Konsultacyjnej, uważa za zasadne utrzymanie dotychczasowego sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „profilaktyka odrzucenia narządu u dorosłych biorców allogenicznego przeszczepów nerek lub serca, u których istnieje małe lub umiarkowane ryzyko immunologiczne odrzucenia przy wykorzystaniu produktów leczniczych zawierających substancję czynną ewerolimus (Certican®)” oraz utworzenie wspólnej grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR. Rekomendacje i wytyczne międzynarodowe wskazują stosowanie kombinacji leków immunosupresyjnych, jako leczenia podtrzymującego, z uwzględnieniem inh bitorów kalcyneuryny i leków antyproliferacyjnych, w połączeniu z kortykosteroidami lub bez nich. Inh bityory sygnalu proliferacji (tu: ewerolimus) stanowią alternatywę wobec leku hamującego proliferację limfocytów (np. nietolerancja mykofenolanów) lub inhibitora kalcyneuryny (nefrotoksyczność). Znajdują zastosowanie m.in. w schematach czterolekowych wykorzystywanych u chorych po przeszczepie np. nerki oraz pacjentów większego ryzyka immunologicznego, a wytyczne KDIGO 2009 (Kidney Disease Improving Global Outcomes) zalecają, aby włączyć mTOR nie bezpośrednio po zabiegu operacyjnym, ale po osiągnięciu stabilizacji czynności nerki i zagojeniu się rany operacyjnej. Prezes Agencji uważa za wskazane utworzenie grupy limitowej dla inhibitorów kinazy mTOR, której utworzenie proponuje również Rada Konsultacyjna.</p>
<p>Rekomendacja nr 84/2013 z dnia 22 czerwca 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus), tabletki, 5 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711567 oraz Afinitor (ewerolimus), tabletki, 10 mg, 30 tabl., kod EAN 5909990711598, w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego „Leczenie zaawansowanego raka piersi z ekspresją receptorów hormonalnych, bez nadekspresji HER2/neu, ewerolimusem, w skojarzeniu z eksemestanem u kobiet po menopauzie bez objawów klinicznych związanych z zajęciem narządów wewnętrznych, które wpływa na ich czynność, po wystąpieniu wznowy lub progresji po leczeniu niesteroidowym inhibitorem aromatazy (ICD-10 C50)”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji: Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że dowody naukowe są niewystarczające dla wykazania skuteczności terapii ewerolimusem we wnioskowanym wskazaniu. Dostępne badanie RCT wykazuje skuteczność wnioskowanej technologii dla drugorzędowych punktów końcowych, natomiast nie podano informacji dla punktów końcowych pierwszorzędowych. Z uwagi na brak dowodów korzystnego wpływu tej technologii na przeżycie całkowite i jakość życia chorych, a także ze względu na wykazany brak efektywności kosztowej, [tekst utajniony], finansowanie terapii ewerolimusem ze środków publicznych jest niezasadne.</p>

3. Opinie ekspertów

Nie otrzymano opinii od żadnego z ekspertów klinicznych, do których wysłano zapytanie.

4. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje odnoszące się do postępowania w niezłośliwym raku nerki. Odnaleziono również 3 rekomendacje dotyczące postępowania w złośliwych nowotworach mózgu. Jedna z nich odniosła się również do postępowania w nowotworach niezłośliwych. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

4.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 6. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia farmakologicznego stosowanego w przedmiotowych wskazaniach.

Autorzy, przedmiot, rekomendacji	Rekomendacja
Nerka	
European Association of Urology – rekomendacje dotyczące nowotworów nerki (EAU 2010)	W leczeniu łagodnych nowotworów nerki leczenie chirurgiczne oszczędzające zdrowy mięszak nerki może być rozważane w przypadku angiomyolipoma o średnicy większej niż 4 cm. Selektowna embolizacja tętnicza może być również rozważana. Rekomendacja nie odnosi się do stosowania ewerolimusu w niezłośliwym raku nerki. Ewerolimus zalecany jest jedynie w drugiej linii leczenia złośliwego raka nerki (po terapii lekami z grupy anti-VEGF)
National Comprehensive Cancer Network – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem nerki (NCCN 2014)	Rekomendacja nie odnosi się do stosowania ewerolimusu w niezłośliwym raku nerki. Ewerolimus zalecany jest jedynie w drugiej i trzeciej linii leczenia złośliwego raka nerki.
Układ nerwowy	
Polska Unia Onkologii – Nowotwory złośliwe w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (PUO 2011)	W nowotworach łagodnych standardowym postępowaniem jest leczenie chirurgiczne, ale w miarę coraz lepszej dostępności metod radiochirurgicznych i radioterapii stereotaktycznej część guzów może być równie skutecznie leczona tymi metodami. Powszechne stosowanie diagnostyki obrazowej sprawia, że coraz częściej guzy wykrywa się przypadkowo. Zasady postępowania w takich przypadkach są ciągle przedmiotem dyskusji, ponieważ część przypadkowo wykrytych nowotworów nie powoduje objawów i nie wymaga leczenia. Rekomendacja nie odnosi się do stosowania ewerolimusu w nowotworach złośliwych układu nerwowego.
European Society for Medical Oncology – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z glejakami (ESMO 2010)	Chemioterapia zazwyczaj z użyciem temozolomidu stosowana jest wyłącznie u pacjentów w podeszłym wieku. W przypadku glejaków standardowe leczenie obejmuje chemio- i radioterapię. Temozolomid w niskiej dawce (75 mg / m ² / dzień) jest podawany 1-1,5 h przed radioterapią przez cały okres trwania radioterapii (zazwyczaj 40-49 dni) Rekomendacja nie odnosi się do stosowania ewerolimusu u pacjentów z glejakami mózgu.
National Comprehensive Cancer Network – rekomendacje postępowania klinicznego u pacjentów z nowotworem układu nerwowego (NCCN 2009)	Jeśli to tylko możliwe zaleca się usunięcie chirurgiczne guza (2B) Po interwencji chirurgicznej leczenie obejmuje radioterapię z/bez chemioterapii opartej o temozolomid. Rekomendacja nie odnosi się do stosowania ewerolimusu u pacjentów z nowotworami układu nerwowego.

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 dokument kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia, pochodzący z 4 listopada 2013 roku dokumentujący rozpoczęcie procesu refundacyjnego dla everolimusu (Afinitor) w angiomyolipoma nerki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i którzy nie muszą być poddani niezwłocznej operacji chirurgicznej usunięcia nowotworu (Ontario 2013).

Odnaleziono także pozytywną decyzję refundacyjną HAS dotyczącą stosowania everolimusu w angiomyolipoma (AML) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej oraz u pacjentów z gwiaździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA), u których zdiagnozowano stwardnienie guzowate i którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus (Afinitor) refundowany jest w 65% (HAS 2013).

Zgodnie z dokumentem HAS 2013 everolimus (Afinitor) jest obecnie refundowany w obu wskazaniach na terenie Niemiec, W SEGA na terenie Wielkiej Brytanii, AML w trakcie oceny. W trakcie oceny w obu wskazaniach znajduje się w Hiszpanii i we Włoszech.

Ewerolimus (Votubia) w wskazania SEGA w stwardnieniu guzowatym znajduje się w trakcie oceny AOTM.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.01.2014

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Analitycy AOTM przeprowadzili wyszukiwanie w bazach: PubMed, Embase i Cochrane Library w dniu 10 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.

Tabela 7 Kryteria włączenia oraz wykluczenia

Opis	Komentarz
<u>Populacja:</u> pacjenci z niezłośliwym nowotworem nerki lub pacjenci z nowotworem układu nerwowego umiejscowionym w mózgu (złośliwym lub niezłośliwym)	-
<u>Interwencja:</u> everolimus	-
<u>Komparator:</u> Dowolny refundowany komparator lub placebo	Jeśli w wyniku wyszukiwania badania bezpośrednio porównujące chlorochinę z komparatorem nie zostaną zidentyfikowane, badania bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy.
<u>Rodzaj badania:</u> – opracowania wtórne (przeglądy systematyczne, analizy ekonomiczne oparte na przeglądzie systematycznym), – rekomendacje finansowe, – badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności, jeśli wiarygodne i aktualne przeglądy systematyczne nie zostaną zidentyfikowane, lub zidentyfikowane zostaną badania pierwotne niewłączone do przeglądu systematycznego. Do analizy włączano badania pełnotekstowe.	Do przeglądu włączane zostaną dowody o najwyższym poziomie wiarygodności. Jeśli badania RCT z <i>follow up</i> umożliwiającym wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie nie zostaną zidentyfikowane, badania obserwacyjne bez grupy kontrolnej zostaną włączone do analizy. Jeśli badania obserwacyjne nie zostaną znalezione, opisy serii przypadków zostaną włączone.

Opis	Komentarz
Filtry: język angielski oraz polski	-
Punkty końcowe: Włączone zostaną badania, w których analizowane będą następujące istotne klinicznie punkty końcowe: – śmiertelność – odpowiedź na leczenie, – jakość życia, – inne – działania niepożądane.	-

Choć dołożono starań, by odszukać wszelkie dostępne dowody, wyszukiwanie nie spełnia warunków przeglądu systematycznego.

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1.D30.0 Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka

Wyszukiwanie zgodnie ze zleceniem ograniczono do niezłośliwych nowotworów nerki. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane (2:1) badanie dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu (n=79) w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym w porównaniu z placebo (n=39). Opisywana populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Badanie EXIST-2 (Bissler 2013) jest badaniem III fazy podwójnie zaślepionym. Do badania włączono 118 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym powyżej 18 roku życia, u których zdiagnozowano angiomyolipoma nerki o dłuższej średnicy wynoszącej, co najmniej 3 cm. Ewerolimus podawano w dawce 10 mg / doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zaślepienie utrzymywano do momentu uzyskania progresji, wystąpienia działań niepożądanych lub rezygnacji z udziału w badaniu.

Różnica w odpowiedzi na leczenie definiowanej, jako redukcję w objętości guza, o co najmniej 50% w stosunku do stadium początkowego i brak progresji guza pomiędzy ramionami badania wyniosła 42% (95%CI: 24-58, p=0,0001); 33 / 79 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0 / 39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie mężczyzn oraz w grupie pacjentów w wieku poniżej 30 roku życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca.

Szacowany 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 98% w grupie ewerolimusu (95%CI: 89-100) oraz 83% w grupie placebo (95%CI: 65-93%). 12-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 92% w grupie ewerolimusu (95%CI: 65-98) oraz 25% w grupie placebo (95%CI: 1-64%). Mediana czasu do wystąpienia progresji angiomyolipoma wyniosła 11,4 miesiący w grupie placebo (Bissler 2013).

5.2.2.Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowie), D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe)

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu.

Odnaleziono jedno badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiaździak podwyściółkowy olbrzymiokomórkowym (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie (w ciągu 2 miesięcy) tematem obrad Rady przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14 z dnia 2014-01-08. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Badanie EXIST-1 (Franz 2013) jest badaniem II fazy podwójnie zaślepionym. Do badania włączono 117 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (pediatrycznych i dorosłych), u których zdiagnozowano gwiaździaka podwyściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Badanie EXIST-1 jest badaniem randomizowanym (2:1) dotyczącym oceny skuteczności ewerolimusu (n=78) w porównaniu z placebo (n=39). Ewerolimus podawano w dawce 4-5 mg / m² powierzchni ciała / doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zaślepienie utrzymywano do momentu uzyskania progresji, wystąpienia działań

niepożądanych lub rezygnacji z udziału w badaniu. Pierwszorzędownym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie definiowana, jako redukcja objętości guza, o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym.

Różnica w odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramionami badania wyniosła 34,62% (95%CI: 15,10-52,37, $p=0,0001$); 27 / 78 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0 / 39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie kobiet oraz w grupie pacjentów w wieku 3-18 rok życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca.

Szacowany 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 100% w grupie ewerolimusu oraz 86% w grupie placebo ($p=0,0002$) (Franz 2013).

Odnaleziono również abstrakt prezentujący wyniki małego niekomparatywnego badania I / II fazy oceniającego skuteczność ewerolimusu w schemacie z gefitynibem, populacji pacjentów, u których zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego mózgu (Nguyen 2006). Z uwagi na konstrukcję badania nie jest możliwe ocenienie skuteczności ewerolimusu, w przedmiotowym wskazaniu. Dodatkowo gefitynib nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach, co uniemożliwia zastosowanie go w takiej terapii złożonej.

W serwisie clinicaltrials.gov odnaleziono informację na temat trwającego aktualnie badania I / II fazy dotyczącego skuteczności ewerolimus w połączeniu z temozolomidem lub radioterapią w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego, którego wyniki mają być opublikowane w grudniu 2014 roku.

5.3. Bezpieczeństwo

W badaniu EXIST-1 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: owrzodzenia ust 1 (1%); zapalenie jamy ustnej 6 (8%); konwulsje 4 (5%); gorączka 5 (6%), wymioty 1 (1%), zaburzenia górnych dróg oddechowych 1 (1%); zapalenie oskrzeli 3 (4%); zapalenie ucha środkowego 1 (1%). Pomimo wystąpienia działań niepożądanych w grupie ewerolimusu żaden z pacjentów nie przerwał terapii.

W badaniu EXIST-2 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości (nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia): zapalenie jamy ustnej 1 (1%), aftoza 2 (3%); zmęczenie 1 (1%); owrzodzenia ust 2 (3%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie jamy ustnej 48% (37 / 79); przeziębienie 24% (19 / 79); trądzikowe zmiany skóry 22% (17 / 79) (Bissler 2013).

Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Votubia oparty jest na dwóch randomizowanych, podwójnie ślepych badaniach III fazy kontrolowanych placebo oraz badaniu II fazy.

- EXIST-2 (CRAD001M2302): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z zastosowaniem ewerolimusu ($n=79$) w porównaniu z placebo ($n=39$) u pacjentów z TSC i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki ($n=113$) lub sporadyczną limfangioleiomiomatozą (LAM) i naczyniakomięśniakotłuszczakiem nerki ($n=5$). Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 48,1 tygodni (zakres od 2 do 115) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Votubia oraz 45,0 tygodni (zakres od 9 do 115) u pacjentów otrzymujących placebo. Nie stwierdzono wyraźnej różnicy między dwiema grupami leczenia w odniesieniu do odsetka pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych (2,5% w grupie ewerolimusu w porównaniu do 2,6% w grupie placebo).
- EXIST-1 (CRAD001M2301): było to randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane badanie III fazy z ewerolimusem ($n=78$) w porównaniu z placebo ($n=39$) u pacjentów z TSC i gwoździakiem podwyściółkowym olbrzymiokomórkowym (SEGA), niezależnie od wieku. Mediana czasu trwania zaślepionej fazy leczenia wyniosła 52,2 tygodnie (zakres od 24 do 89) u pacjentów leczonych produktem leczniczym Votubia oraz 46,6 tygodni (zakres od 14 do 88) u pacjentów otrzymujących placebo. Żaden z pacjentów nie przerwał leczenia z powodu wystąpienia działań niepożądanych.
- CRAD001C2485: było to prospektywne, otwarte, jednoramienne badanie II fazy z zastosowaniem ewerolimusu u pacjentów z SEGA ($n=28$). W chwili ostatniego odcięcia danych do analizy, 16 z 28 pacjentów z SEGA otrzymywało ewerolimus przez ≥ 45 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożdanymi 3. do 4. stopnia (częstość występowania $\geq 1\%$) były zakażenia, zapalenie jamy ustnej, neutropenia i brak miesiączki (ChPL Votubia).

Obserwowano zaburzenia czynności nerek, zakażenia, leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, niedokrwistość, trombocytopenię. Obserwowano również zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów oraz glukozy. Z powodu działania immunosupresyjnego może dochodzić do ciężkiego przebiegu infekcji oraz wystąpienia infekcji oportunistycznych (Podlewski 2009).

6. Analiza ekonomiczna

Brak danych.

7. Analiza wpływu na budżet

Ze względu na brak szczegółowych danych przedstawiono aktualny stan finansowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach 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 ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach były następujące:

Tabela 8. Wydatki na stosowanie ewerolimusu we wskazaniach C71.5, D30.0, D33 i D33.0.

Kod rozpoznania	2012			2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda
C71.5	1	-	-	1	10	4 776 897,17
D30.0	1	2	194 019,45	1	4	634 692,69
D33	1	1	154 314,72	1	1	192 893,40
D33.0	4	4	2 167 587,26	2	3	862 892,74

8. Podsumowanie

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy wydania rekomendacji w sprawie usunięcia ze świadczeń gwarantowanych obejmujących podanie produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów: nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 (Komory mózgowe); nowotwory niezłośliwe: D30.0 (Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych – Nerka); D33 (Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego); D33.0 (Mózg, nadnamiotowe) w „Programie leczenia w ramach świadczenia 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.)

Problem zdrowotny

Według Krajowego Rejestru Nowotworów Centrum Onkologii – Instytutu w Warszawie liczba zachorowań na pierwotne nowotwory złośliwe mózgu i innych części ośrodkowego układu nerwowego (OUN) wynosi około 2800 rocznie (wskaźnik struktury ok. 2,3%). Jedynym czynnikiem o potwierdzonym znaczeniu w etiologii pierwotnych nowotworów złośliwych OUN jest promieniowanie jonizujące. Nie udowodniono związku z innymi czynnikami: chemicznymi (np. pestycydy, herbicydy, nitrozoaminy), fizycznymi (np. pole elektromagnetyczne) oraz okołoporodowymi lub doznanymi w dzieciństwie urazami mózgu i zakażeniem wirusem Epsteina-Barr.

Objawy kliniczne nowotworów OUN zależą głównie od umiejscowienia guza i charakteru wzrostu (poszczególne typy histologiczne guzów mózgu nie wykazują zazwyczaj swoistej symptomatologii; wyjątkiem są czynne hormonalnie gruczolaki przysadki oraz guzy okolicy siodła tureckiego i guzy okolicy szyszynki, nerwów czaszkowych, układu komorowego).

Objawy dzieli się na ogólne, do których należą objawy podwyższonego ciśnienia wewnątrzczaszkowego (ból głowy, nudności i wymioty najbardziej nasilone rano), osłabienie sprawności umysłowej, zaburzenia pamięci, napady padaczkowe, oraz objawy typowe dla lokalizacji guza (niedowład, zaburzenia czucia, zaburzenia mowy, objawy mózdkowe, uszkodzenie nerwów czaszkowych, ogniskowe napady padaczkowe).

Do łagodnych (niezłośliwych) nowotworów nerek zalicza się:

- Onkocytoza (oncocytoza) – guz nowotworowy wywodzący się z komórek wtrąconych cewek zbiorczych;

- Angiomyolipoma (angiomyolipoma renis) – inaczej naczyniakomięśniakotłuszczak, guz pochodzenia mezenchymalnego, zbudowany z naczyń krwionośnych, mięśni gładkich i tkanki tłuszczowej w różnych proporcjach;
- inne nowotwory niezłośliwe nerek – dość częstym nowotworem łagodnym jest zazwyczaj bezobjawowy guz rdzenia wywodzący się z komórek śródmiażdżowych (renomedullary interstitial renal tumor). Bardzo rzadko występuje guz komórek aparatu przykłębuszkowego (reninoma), który w obrazie klinicznym charakteryzuje się nadciśnieniem tętniczym, wynikającym z nadmiaru reniny i wzmożonej aktywacji osi renina-angiotensyna-aldosteron

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ewerolimus jest selektywnym inhibitorem kinazy mTOR (mammalian target of rapamycin). Zmniejsza on stężenie czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF), nasilającego procesy angiogenezy guza. 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.

Alternatywne technologie medyczne

Jako alternatywne technologie medyczne w przedmiotowych wskazaniach w Polsce refundowane są następujące substancje:

Nowotwory złośliwe o określonym umiejscowieniu uznane lub podejrzane, jako pierwotne, za wyjątkiem nowotworów tkanki limfatycznej, krwiotwórczej i tkanek pokrewnych: C71.5 komory mózgowe: Bleomycini sulphas, Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Cytarabinum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Hydroxycarbamidum, Ifosfamidum, Irinotecani hydrochloridum trihydricum, Methotrexatum, Temozolomidum, Thiotepa, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Niezłośliwy nowotwór narządów moczowych: D30.0 nerka: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

D33 niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Niezłośliwy nowotwór mózgu i innych części centralnego systemu nerwowego: D33.0 mózg nadnamiotowe: Carboplatinum, Cisplatinum, Cyclophosphamidum, Dacarbazinum, Doxorubicinum, Etoposidum, Ifosfamidum, Temozolomidum, Vinblastini sulfas, Vincristini sulfas, Vinorelbinum

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

Wyszukiwanie zgodnie ze zleceniem ograniczono do niezłośliwych nowotworów nerki. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno randomizowane (2:1) badanie EXIST-2 dotyczące oceny skuteczności ewerolimusu (n=79) w leczeniu angiomyolipoma w populacji pacjentów ze stwardnieniem guzowatym w porównaniu z placebo (n=39). Opisywana populacja stanowi zawężenie populacji wnioskowanej. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania włączono 118 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym powyżej 18 roku życia, u których zdiagnozowano angiomyolipoma nerki o dłuższej średnicy wynoszącej, co najmniej 3 cm. Ewerolimus podawano w dawce 10 mg / doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Zślepienie utrzymywano do momentu uzyskania progresji, wystąpienia działań niepożądanych lub rezygnacji z udziału w badaniu.

Różnica w odpowiedzi na leczenie definiowanej, jako redukcję w objętości guza, o co najmniej 50% w stosunku do stadium początkowego i brak progresji guza pomiędzy ramionami badania wyniosła 42% (95%CI: 24-58, p=0,0001); 33 / 79 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0 / 39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie mężczyzn oraz w grupie pacjentów w wieku poniżej 30 roku życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 98% w grupie ewerolimusu (95%CI: 89-100) oraz 83% w grupie placebo (95%CI: 65-93%). 12-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 92% w grupie ewerolimusu (95%CI: 65-98) oraz 25% w grupie placebo (95%CI: 1-64%). Mediana czasu do wystąpienia progresji angiomyolipoma wyniosła 11,4 miesięcy w grupie placebo.

Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w niezłośliwych nowotworach mózgu. Odnaleziono jedno badanie EXIST-1 oceniające skuteczność ewerolimusu u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, u których zdiagnozowano nowotwór mózgu: gwiaździak

podwyżściółkowy olbrzymiokomórkowym (SEGA), który należy do grupy nowotworów złośliwych. Wskazanie to stanowi zawężenie wnioskowanego wskazania odpowiadającego kodowi ICD-10: C71.5, jest wskazaniem rejestracyjnym produktu leczniczego Votubia (ewerolimus) i będzie w najbliższym czasie (w ciągu 2 miesięcy) tematem obrad Rady Przejrzystości w związku ze zleceniem Ministra Zdrowia nr MZ-PLA-460-12499-1028/LP/14 z dnia 2014-01-08. Nie odnaleziono jakichkolwiek publikacji oceniających skuteczność ewerolimusu w populacji dokładnie odpowiadającej populacji wnioskowanej.

Do badania włączono 117 pacjentów ze stwardnieniem guzowatym (pediatrycznych i dorosłych), u których zdiagnozowano gwiaździaka podwyżściółkowego olbrzymiokomórkowego (SEGA). Badanie EXIST-1 jest badaniem randomizowanym (2:1) dotyczącym oceny skuteczności ewerolimusu (n=78) w porównaniu z placebo (n=39). Ewerolimus podawano w dawce 4-5 mg / m² powierzchni ciała / doba doustnie z możliwą modyfikacją dawki w razie wystąpienia działań niepożądanych. Pierwszorzędnym punktem końcowym była odpowiedź na leczenie definiowana, jako redukcja objętości guza, o co najmniej 50% w porównaniu ze stanem początkowym.

Różnica w odpowiedzi na leczenie pomiędzy ramionami badania wyniosła 34,62% (95%CI: 15,10-52,37, p=0,0001); 27 / 78 pacjentów w ramieniu ewerolimusu i 0 / 39 pacjentów w ramieniu placebo. Wyższą skuteczność uzyskano w grupie kobiet oraz w grupie pacjentów w wieku 3-18 rok życia. Mediana odpowiedzi na leczenie ewerolimusem wyniosła 2,9 miesiąca. Szacowany 6-miesięczny czas wolny od progresji choroby wyniósł 100% w grupie ewerolimusu oraz 86% w grupie placebo (p=0,0002).

Odnaleziono również abstrakt Nguyen 2006 prezentujący wyniki małego niekomparatywnego badania I / II fazy oceniającego skuteczność ewerolimusu w schemacie z gefitynibem, populacji pacjentów, u których zdiagnozowano glejaka wielopostaciowego mózgu. Z uwagi na konstrukcję badania nie jest możliwe ocenienie skuteczności ewerolimusu, w przedmiotowym wskazaniu. Dodatkowo gefitynib nie jest refundowany w przedmiotowych wskazaniach, co uniemożliwia zastosowanie go w takiej terapii złożonej.

W serwisie clinicaltrials.gov odnaleziono informację na temat trwającego aktualnie badania I / II fazy dotyczącego skuteczności ewerolimusu w połączeniu z temozolomidem lub radioterapią w leczeniu nowo zdiagnozowanego glejaka wielopostaciowego, którego wyniki mają być opublikowane w grudniu 2014 roku.

W badaniu EXIST-1 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia ciężkości: owrzodzenia ust 1 (1%); zapalenie jamy ustnej 6 (8%); konwulsje 4 (5%); gorączka 5 (6%), wymioty 1 (1%), zaburzenia górnych dróg oddechowych 1 (1%); zapalenie oskrzeli 3 (4%); zapalenie ucha środkowego 1 (1%). Pomimo wystąpienia działań niepożądanych w grupie ewerolimusu żaden z pacjentów nie przerwał terapii. W badaniu EXIST-2 raportowano następujące zdarzenia niepożądane 3. stopnia ciężkości (nie odnotowano zdarzeń niepożądanych 4. stopnia): zapalenie jamy ustnej 1 (1%), aftoza 2 (3%); zmęczenie 1 (1%); owrzodzenia ust 2 (3%). Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych należały: zapalenie jamy ustnej 48% (37 / 79); przeziębienie 24% (19 / 79); trądzikowe zmiany skóry 22% (17 / 79).

Obserwowano zaburzenia czynności nerek, zakażenia, leukopenię, neutropenię, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, zaburzenia układu nerwowego, niedokrwistość, trombocytopenię. Obserwowano również zwiększenie stężenia cholesterolu i trójglicerydów oraz glukozy. Z powodu działania immunosupresyjnego może dochodzić do ciężkiego przebiegu infekcji oraz wystąpienia infekcji oportunistycznych

Finansowanie ze środków publicznych

We wskazaniu C71.5 ewerolimus był finansowany ze środków publicznych jedynie w roku 2013, wartość refundacji wyniosła ponad 4,7 mln PLN. We wskazaniu D30.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN a w 2013 roku ponad 0,6 mln PLN. We wskazaniu D33 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 0,2 mln PLN a w 2013 roku 0,2 mln PLN. We wskazaniu D33.0 kwota refundacji ewerolimusu w 2012 roku wyniosła 2,1 mln PLN a w 2013 roku 0,9 mln PLN.

Rekomendacje kliniczne

Odnaleziono jedynie dwie rekomendacje odnoszące się do postępowania w niezłośliwym raku nerki. Odnaleziono również 3 rekomendacje dotyczące postępowania w złośliwych nowotworach mózgu. Jedna z nich odniosła się również do postępowania w nowotworach niezłośliwych. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie odniosła się do stosowania ewerolimusu w przedmiotowych wskazaniach.

Odnaleziono dokument kanadyjskiego Ministerstwa Zdrowia, pochodzący z 4 listopada 2013 roku dokumentujący rozpoczęcie procesu refundacyjnego dla ewerolimusu (Afinitor) w angiomyolipoma nerki u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym i którzy nie muszą być poddani niezwłocznej operacji chirurgicznej usunięcia nowotworu (Ontario 2013).

Odnaleziono także pozytywną decyzję refundacyjną HAS dotyczącą stosowania ewerolimusu w angiomyolipoma (AML) u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej oraz u pacjentów z gwiaździakiem podwyżściółkowym olbrzymiokomórkowym

(SEGA), u których zdiagnozowano stwardnienie guzowate i którzy nie wymagają natychmiastowej interwencji chirurgicznej. Ewerolimus (Afinitor) refundowany jest w 65% (HAS 2013).

Zgodnie z dokumentem HAS 2013 ewerolimus (Afinitor) jest obecnie refundowany w obu wskazaniach na terenie Niemiec, W SEGA na terenie Wielkiej Brytanii, AML w trakcie oceny. W trakcie oceny w obu wskazaniach znajduje się w Hiszpanii i we Włoszech.

Ewerolimus (Votubia) w wskazania SEGA w stwardnieniu guzowatym znajduje się w trakcie oceny AOTM.

Uwagi dodatkowe:

Brak uwag.

9. Piśmiennictwo

- Bissler 2013** Bissler JJ, Kingswood JC, Radzikowska E, Zonnenberg BA, Frost M, Belousova E, Sauter M, Nonomura N, Brakemeier S, de Vries PJ, Whittmore VH, Chen D, Sahmoud T, Shah G, Lincy J, Lebowl D, Budde K.; Everolimus for angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangiomyomatosis (EXIST-2): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2013 Mar 9;381(9869):817-24.
- Franz 2013** Franz DN, Belousova E, Sparagana S, Bebin EM, Frost M, Kuperman R, Witt O, Kohrman MH, Flamini JR, Wu JY, Curatolo P, de Vries PJ, Whittmore VH, Thiele EA, Ford JP, Shah G, Cauwel H, Lebowl D, Sahmoud T, Jozwiak S. Efficacy and safety of everolimus for subependymal giant cell astrocytomas associated with tuberous sclerosis complex (EXIST-1): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2013 12;381(9861):125-32.
- HAS 2013** Transparency Committee Opinion 20 March 2013 VOTUBIA 2.5 mg, tablet B/30 (CIP: 219 475-8) VOTUBIA 5 mg, tablet B/30 (CIP: 219 476-4) "VOTUBIA is indicated for the treatment of adult patients with renal angiomyolipoma (AML) associated with tuberous sclerosis complex (TSC) who are at risk of complications (based on factors such as tumour size or presence of aneurysm, or presence of multiple or bilateral tumours) but who do not require immediate surgery."
- NCCN 2009** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Central Nervous System Cancers V.2. 2009
- NCCN 2014** NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology; Kidney Cancer V.2. 2014
- Nefrologia 2009** Wielka Interna. Nefrologia Red. A. Antczak, M. Myśliwiec, P. Pruszczyk Medical Tribune Polska 2009
- Nguyen 2006** T. D. Nguyen, A. B. Lassman, E. Lis, N. Rosen, D. R. Shaffer, H. I. Scher, L. M. Deangelis and L. E. Abrey; A pilot study to assess the tolerability and efficacy of RAD-001 (everolimus) with gefitinib in patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM); *Journal of Clinical Oncology*, 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (Post-Meeting Edition). Vol 24, No 18S (June 20 Supplement), 2006: 1507
- Ontario 2013** Ministry of Health and Long Term Care Ontario Public Drug Programs Drug Submission Status Generic Name: everolimus Brand Name: Afinitor Strength: 2.5mg, 5mg and 10mg tablet Manufacturer: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Indication: For the treatment of adult patients (≥ 18 years of age) with renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex (TSC), who do not require immediate surgery November 28, 2013
- Podlewski 2009** J.K. Podlewski, A. Chwalibogowska-Podlewska. Leki współczesnej terapii. Wydanie XIX. Medical Tribune Polska, Warszawa 2009
- PUO 2011** Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2011 rok; VIA MEDICA, Gdańsk 2011

Załącznik 1.

Leki refundowane w ramach chemioterapii, wyciąg z obwieszczenia MZ, podano jedynie wskazania łączące się merytorycznie ze zleceniem.

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Refundowane wskazanie wg kodu ICD-10
Bleomycini sulphas	Bleomedac, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 15000 IU/fiolkę, 1 fio ka a 10 ml, 5909990946983	1003.0, Bleomycinum	97,2	103,03	C71.5
Carboplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 5 ml, 5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	16,6	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 15 ml, 5909990816163		41,9	44,41	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990816170		102,06	108,18	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 60 ml, 5909990816187		193,32	199,24	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. po 100 ml, 5909990816194		270	286,2	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol.a 5 ml, 5909990450015		22,68	16,6	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol.a 15 ml, 5909990450022		58,32	49,81	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 450 mg, 1 fiol.a 45 ml, 5909990450039		168,48	149,43	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 600 mg, 1 fiol.a 60 ml, 5909990662753		194,4	199,24	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol.a 100 ml, 5909990662760		270	286,2	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990776733		46,99	49,81	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol. a 45 ml, 5909990776740		123,9	131,33	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 45 ml, 5909990787371		172,8	149,43	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990787388		19,44	16,6	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990787395		43,2	45,79	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.a 60 ml, 5909990787401		216	199,24	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 5 ml, 5909990477418		24,84	16,6	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol.a 15 ml, 5909990477425		41,91	44,42	
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml, 1 fiol. po 45 ml, 5909990477432	102,29	108,43			
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,57	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 25 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990180820		21,6	22,9	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990180837		37,8	40,07	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990722600		8,64	9,16	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990722631		34,56	36,63	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990722648		67,5	71,55	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990838745		8,64	9,16	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990838769		34,56	36,63	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Refundowane wskazanie wg kodu ICD-10
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990894772		66,96	70,98	
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg, 50 draż., 5909990240814	1010.1 i 1010.2, Cyclophosphamidum inj. I p.o.	72,52	76,87	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 200 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990240913		14,58	15,45	
	Endoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990241019		54,96	58,26	
Cytarabinum	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990181216	1011.1, Cytarabinum i 1011.2, Cytarabinum depocyste	42,12	44,65	C71.5
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 1000 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990181223		84,24	89,29	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 0,05 g/ml, 1 fiol. a 40 ml, 5909990624935		168,48	178,59	
	Alexan, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/5ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990640188		8,42	8,93	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 100 mg, 1 amp., 5909990154715		11,03	8,93	
	Cytosar, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 500 mg, 1 fiol.s.subs., 5909990314515		42,12	44,65	
	Cytosar, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol.s.subs., 5909990314614		84,24	89,29	
	DepoCyte, zawiesina do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990219278		6318	6697,08	
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg, 10 fiol., 5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	164,3	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg, 10 fiol., 5909990467020		310,07	328,6	
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg, 10 fiol. po 100 mg, 5909991029500		155,03	164,3	
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. po 1000 mg, 5909991029807		155,03	164,3	
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania r-ru do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg, 10 fiol. po 200 mg, 5909991029609		310,07	328,6	
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol. po 500 mg, 5909991029708		77,5	82,15	
Doxorubicinum	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990471010	1014.1, Doxorubicinum i 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum i 1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	10,93	9,16	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Adr blastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990471027		36,72	38,92	
	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol.liof. 5909990235612		10,93	9,16	
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.liof., 5909990235711		36,72	38,92	
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 10 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990129515		8,96	9,16	
	BIORUBINA, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. a 36 ml, 5909990842216		37,8	40,07	
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909991128517		8,96	9,16	
	BIORUBINA, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909991128524		34,56	36,63	
	Caelyx, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990983018		1836	1946,16	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990429011		9,01	9,16	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 25 ml, 5909990429028		43,2	45,79	
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 50 ml, 5909990614837		86,4	91,58	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Refundowane wskazanie wg kodu ICD-10
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 100 ml, 5909990614844		172,8	183,16	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990859405		16,09	9,16	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 10 ml, 5909990859443		30,24	18,32	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990859474		38,88	41,21	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 75 ml, 5909990859481		103,68	109,9	
	Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 100 ml, 5909990859535		138,24	146,53	
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 2 mg/ml, 1 fiol. a 25ml, 5909990851393		36,73	38,93	
	Myocet, proszek, dyspersja i rozp. do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji, 50 mg, 2 zest. a 3 fiol., 5909990213559		4297,32	4555,16	
Etoposidum	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 50 mg, 1 fiol. a 2,5 ml, 5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	11,45	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990776115		21,6	22,9	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 200 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990776214		43,2	45,79	
	Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 400 mg, 1 fiol. a 20 ml, 5909990776313		86,4	91,58	
Hydroxy carbamidum	Hydroxycarbamid Teva, kaps., 500 mg, 100 kaps., 5909990836758	1021.0, Hydroxycarbamidum	64,58	68,45	C71.5
	Hydroxyurea medac, kaps. twarde, 500 mg, 100 kaps., 5909990944927		86,12	68,45	
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 1 g, 1 fiol., 5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	127,65	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Holoxan, proszek do sporządzenia r-ru do wstrzykiwań, 2 g, 1 fiol., 5909990241217		217,62	230,68	
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Camppto, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2083,92	C71.5
	Camppto, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990645176		237,39	251,63	
	Camppto, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990645183		651,02	690,08	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990739059		20,44	21,67	
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990739066		47,19	50,02	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990013869		34,56	36,63	
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990013876		64,8	68,69	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990726943		21,06	22,32	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990726950		48,6	51,52	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990796946		145,8	154,55	
	Irinotecan Kabi, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 25 ml, 5909990796953		248,4	263,3	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 2 ml, 5909990766482		37,8	40,07	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990766499		75,6	80,14	
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 20 mg/ml, 1 fiol. a 15 ml, 5909990766505		189	200,34	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Refundowane wskazanie wg kodu ICD-10
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 40 mg, 1 fiol. a 2 ml, 5909990871056		36,18	38,35	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol. a 5 ml, 5909990871087		81	85,86	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 150 mg, 1 fiol a 7,5 ml, 5909990871124		129,6	137,38	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 300 mg, 1 fiol. a 15 ml, 5909990871155		253,8	269,03	
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 500 mg, 1 fiol a 25 ml, 5909990871162		426,6	452,2	
Methotrexatum	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 100 mg/ml, 1 fiol. a 50 ml, 5909990333936	1028.2 i 1028.3 Methotrexatum inj. I p.o	378	400,68	C71.5
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg, 50 tabl., 5909990453726		8,09	8,58	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg, 50 tabl., 5909990453825		16,18	17,15	
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg, 50 tabl., 5909990453924		32,36	34,3	
	Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 1000 mg, 1 fiol. a 10 ml, 5909990615742		86,4	80,14	
	Trexan, tabl., 2,5 mg, 100 tabl., 5909990111619		16,19	17,15	
	Trexan, tabl., 10 mg, 100 tabl., 5909990730346		64,8	68,6	
Temozolomidum	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909990805082	1080.0, Temozolomidum	27	28,62	C71.5; D33.0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909990805105		108	114,48	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909990805136		518,4	549,5	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909990805150		756	801,36	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909990805174		972	1030,32	
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909990805198		1447,2	1534,03	
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909990672158		218,16	152,26	
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909990672172		1090,8	761,29	
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909990672196		2727	1903,23	
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g, 5 kaps., 5909990672219		1527,12	1065,81	
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909990672233		1963,44	1370,33	
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909990716999		54,54	38,06	
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 4037353009967		35,91	38,06	
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 4037353009974		143,64	152,26	
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 4037353009981		718,2	761,29	
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 4037353009998		1005,48	1065,81	
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 4037353010000		1292,76	1370,33	
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 4037353010017		1795,5	1903,23	
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg, 5 kaps., 5909990744701		35,91	38,06	
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg, 5 kaps., 5909990744725		143,64	152,26	
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg, 5 kaps., 5909990744749		718,2	761,29	
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg, 5 kaps., 5909990744763	1005,48	1065,81			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg, 5 kaps., 5909990744787	1292,76	1370,33			
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg, 5 kaps., 5909990746057	1795,5	1903,23			
Thiotepa	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 15 mg, 1 fiol., 5909990893546	1037.0, Thiotepa	577,8	556,37	C71.5
	Tepadina, proszek do sporządzania koncentratu r-ru do infuzji, 100 mg, 1 fiol., 5909990893553		3499,2	3709,15	
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 5 mg, 10 fiol.s.subs., 5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	228,96	C71.5; D30.0; D33; D33.0
Vincristin i sulfas	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania r-ru do wstrzykiwań, 1 mg, 10 fiol.s.subs., 5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	274,75	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 1 ml, 5909990669493		26,19	27,76	

Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku; Zawartość opakowania	Grupa limitowa	Urz. cena zbytu	Limit finans.	Refundowane wskazanie wg kodu ICD-10
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml, 1 fiol. a 5 ml, 5909990669523		125,71	133,25	
Vinorelbium	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiolek a 1 ml, 5909990173617	1042.1 i 1042.2, Vinorelbium inj i p.o.	740,84	785,28	C71.5; D30.0; D33; D33.0
	Navelbine, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiolek a 5 ml, 5909990173624		3704,17	3926,42	
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg, 1 kaps., 5909990945016		174,59	185,07	
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg, 1 kaps., 5909990945115		261,88	277,59	
	Navirel, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 1 ml, 5909990573325		745,2	785,28	
	Navirel, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 10 fiol. a 5 ml, 5909990573349		1490,4	1579,82	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 1ml, 5909990668045		64,8	68,69	
	Neocitec, koncentrat do sporządzania r-ru do infuzji, 10 mg/ml, 1 fiol.po 5ml, 5909990668052		291,6	309,1	