



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Biuro Prezesa

Anastrozol
we wskazaniu: nowotwór złośliwy otrzewnej,
nieokreślony (C48.2)

Raport ws. usunięcia świadczeń gwarantowanych
realizowanych w ramach programu chemioterapii
niestandardowej

Raport Nr: AOTM-BP-431-13/2014

Warszawa, kwiecień 2014 r.

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Zastosowane skróty:

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

cCRS – ang. *complete cyto-reductive surgery* – chirurgia cytoredukcyjna

CTH – ang. *chemotherapy* – chemioterapia

DPAM – ang. *disseminated peritoneal adenomucinosis* – rozsiana śluzakowatość gruczołowa otrzewnej

FIGO – Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique

HIPEC – ang. *hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy* – chemioterapią dootrzewnową w hipertemii

IV – ang. *intravenous* – dożylnie

IP – ang. *intraperitoneal* – dootrzewnowo

NCI – National Cancer Institute

NCCN – National Comprehensive Cancer Network

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NHMRC – National Health and Medical Research Council

NICE – National Institute for Health and Care Excellence

MZ – Minister Zdrowia

PMCA – ang. *peritoneal mucinous carcinomatosis* – zrakowacenie śluzowe otrzewnej

PMP – ang. *pseudomyxoma peritonei* – śluzak rzekomy otrzewnej

RTH – ang. *radiotherapy* – radioterapia

SIGN – Scottish Intercollegiate Guidelines Network

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	4
2. Problem decyzyjny	7
2.1. Problem zdrowotny.....	7
2.1.1. Międzybłoniak otrzewnej	7
2.1.2. Śluzak rzekomy otrzewnej.....	7
2.2. Interwencja wnioskowana i komparatory	8
2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych	8
2.2.2. Interwencja	11
2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane.....	12
2.2.2.2. Wskazania, których dotyczy ocena	13
2.2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	13
3. Opinie ekspertów.....	15
4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	16
4.1. Rekomendacje kliniczne	16
4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	17
4.3. Podsumowanie rekomendacji	17
5. Analiza kliniczna	18
5.1. Metodologia analizy klinicznej.....	18
5.2. Wyniki analizy klinicznej.....	18
5.2.1. Opracowania wtórne.....	18
5.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych.....	18
5.3. Bezpieczeństwo	18
6. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych.....	20
7. Analiza wpływu na budżet	21
7.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	21
7.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	21
8. Podsumowanie	22
8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	22
8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu	22
9. Piśmiennictwo.....	24
10. Załączniki.....	25
10.1. Strategie wyszukiwania	25

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-03-25
MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Anastrozol w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10: C48.2

Typ zlecenia (w razie niesprecyzowania w zleceniu odznaczyć obie opcje):

- o usunięcie danego świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3a Ustawy
- o zmianę poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia gwarantowanego – na podstawie art. 31e ust. 3 pkt. 3b Ustawy

Zlecenie dotyczy świadczenia gwarantowanego z zakresu (art. 15 ust. 2)

- podstawowej opieki zdrowotnej
- ambulatoryjnej opieki specjalistycznej
- leczenia szpitalnego
- opieki psychiatrycznej i leczenia uzależnień
- rehabilitacji leczniczej
- świadczeń pielęgnacyjnych i opiekuńczych w ramach opieki długoterminowej
- leczenia stomatologicznego
- lecznictwa uzdrowiskowego
- zaopatrzenia w wyroby medyczne, na zlecenie osoby uprawnionej, oraz ich naprawy, o których mowa w ustawie o refundacji
- ratownictwa medycznego
- opieki paliatywnej i hospicyjnej
- świadczeń wysokospecjalistycznych
- programów zdrowotnych
- leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych dostępnych w aptece na receptę
- programów lekowych określonych w przepisach ustawy o refundacji
- leków stosowanych w chemioterapii określonych w przepisach ustawy o refundacji

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

- leków nieposiadających pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, sprowadzanych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2008 r. Nr 45, poz. 271, z późn. zm.14)), pod warunkiem że w stosunku do tych leków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji
- środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, sprowadzonych z zagranicy na warunkach i w trybie określonym w art. 29a ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia, pod warunkiem, że w stosunku do tych środków wydano decyzję o objęciu refundacją na podstawie ustawy o refundacji

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

Oznaczenie i siedziba podmiotu, na wniosek którego Minister Zdrowia wydaje zlecenie (jeśli dotyczy)

Nie dotyczy

Uzasadnienie wskazujące wpływ danego świadczenia opieki zdrowotnej na stan zdrowia obywateli i skutki finansowe dla systemu ochrony zdrowia

Nie dotyczy

Data sporządzenia wniosku

Nie dotyczy

Wykaz załączonych do wniosku dokumentów potwierdzających zasadność wniosku

Nie dotyczy

Wnioskowana technologia medyczna:

anastrozol

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

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:
Preparaty zawierające: **anastrozol (anastrozole)**

Nazwa handlowa	Postać	Dawka/skład	Opakowanie	Producent
Anastralan	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	ICN Polfa Rzeszów/Valeant
Anastrozol Bluefish	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Bluefish
Anastrozol medac	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Medac
Anastrozol Teva	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Teva Pharmaceuticals Polska
Anastrozole Accord	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Accord Healthcare
Anastrozole Orion	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Orion
Anastrozole Orion	tabl. powl.	1 mg	98 tabl.	Orion
Ansyn	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Actavis Polska
Apo-Nastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Apotex Inc.
Arimidex	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	AstraZeneca
Atrozol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Vipharm
Egistrozol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	EGIS
Mamostrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Polpharma
Symanastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	SymPhar
Zolastrol	tabl. powl.	1 mg	28 tabl.	Biogened

2. Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: anastrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C48.2

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 25.03.2014 roku, znak MZ-PLA-460-19199-98/DJ/14, Minister Zdrowia przekazał zlecenie dotyczące wydania rekomendacji Prezesa AOTM w sprawie usunięcia świadczeń opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: 6 substancji czynnych, w tym anastrozolu w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C48.2.

Źródło: korespondencja z MZ

2.1. Problem zdrowotny

Do pierwotnych nowotworów otrzewnej zalicza się: międzybłoniaka otrzewnej oraz śluzaka rzekomego otrzewnej.

2.1.1. Międzybłoniak otrzewnej

Wyróżnia się 3 typy międzybłoniaków: złośliwe, torbielowate oraz dobrze zróżnicowane brodawkowate. Złośliwy międzybłoniak najczęściej występuje u mężczyzn w wieku 60-70 lat (u ok. połowy zanotowanych przypadków pacjenci byli w przeszłości narażeni na ekspozycje na azbest). Międzybłoniak torbielowaty jest rzadki i występuje u kobiet w młodym i średnim wieku. Jest często związany z przebytymi operacjami jamy brzusznej lub stanem zapalnym narządów miednicy. Dobrze zróżnicowany międzybłoniak torbielowaty również wynika z ekspozycji na azbest, ale w odróżnieniu od złośliwego najczęściej dotyczy kobiet w wieku rozrodczym.

U kobiet powstanie nowotworu otrzewnej często kojarzone jest z nowotworem jajników i jest leczony w ten sam sposób. Wynika to z tego, że komórki okładzinowe otrzewnej powstają z tego samego typu komórek, co te na powierzchni jajników.

Międzybłoniak należy do rzadkich nowotworów. W 2010 roku rozpoznano go u 217 chorych, a tylko u około 10% chorych z rozpoznaniem międzybłoniak otrzewnej jest możliwe zastosowanie resekcji w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową.

2.1.2. Śluzak rzekomy otrzewnej

Śluzak rzekomy otrzewnej (PMP) to bardzo rzadki nowotwór, charakteryzujący się powstaniem dużej ilości śluzowej i galaretowatej treści w jamie brzusznej, szerzący się na powierzchni otrzewnej, nie przerzutujący drogą naczyń krwionośnych ani chłonnych. W ponad połowie przypadków PMP miejscem wyjścia jest wyrostek robaczkowy, może też wystąpić w przebiegu śluzowych nowotworów jelita grubego, jajnika, trzustki, dróg żółciowych. Nowotwory śluzotwórcze otrzewnej można podzielić na 3 typy w zależności od atypii komórkowej, skłonności do szerzenia się i naciekania otrzewnej na: rozsianą śluzakowatość gruczołową otrzewnej (DPAM – ang. *disseminated peritoneal adenomucinosis*), zrakowacenie śluzowe otrzewnej (PMCA – ang. *peritoneal mucinous carcinomatosis*) oraz postać mieszaną. Inną klasyfikacją jest rozróżniająca na jedynie wysoko i nisko zróżnicowaną postać śluzaka rzekomego otrzewnej.

Tradycyjne postępowanie, polegające na powtarzających się chirurgicznych zabiegach cytoredukcyjnych i chemioterapii systemowej nie jest zadowalające. Wynika to ze zbyt późnej diagnozy. Odsetek przeżywalności 10-letniej waha się w granicach 21-32%, do wznowy dochodzi u 91% chorych. Zastosowanie zabiegu usunięcia wszystkich widocznych zamian w całej jamie otrzewnej (cCRS – ang. *complete cytoreductive surgery*) w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertemii (HIPEC – ang. *hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy*) znacznie poprawiło wyniki leczenia tego nowotworu. Współczynniki całkowitego przeżycia po 5 i 10 latach u chorych leczonych cCRS + HIPEC wynosiły odpowiednio 78% i 68%, podczas gdy w grupie chorych, u których nie zastosowano chemioterapii dootrzewnowej w hipertemii ich wartość wyniosła 40% i 27%. Przeżywalność 5-letnia u chorych z wykonaną

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

całkowitą cytoredukcją wyniosła 85%, w porównaniu z 24% u chorych, których poddano operacji CCR2/CCR3. Stosowanie chemioterapii systemowej przed cCRS + HIPEC jest niezależnym czynnikiem gorszego rokowania i w ogóle nie powinno być stosowane. Podobne wyniki zostały opublikowane przez innych autorów. Sugarbaker i wsp. na podstawie obserwacji 385 chorych z rozpoznaniem PMP leczonych za pomocą cCRS (CCR0/CCR1) + HIPEC uzyskali współczynnik całkowitego przeżycia po 5 latach 86%. Autorzy francuskiego badania wielośrodkowego z łączną liczbą 301 chorych na PMP odnotowali 5-letnią przeżywalność 73% chorych, z medianą przeżycia wynoszącą 100 miesięcy.

2.2. Interwencja wnioskowana i komparatory

2.2.1. Opis świadczeń alternatywnych

Odnalezione rekomendacje kliniczne jako substancje wykorzystywane w chemioterapii nowotworów otrzewnej wymieniają: cisplatynę, paklitaksel, docetaksel oraz karboplatinę.

Tabela 1 Leki zawierające w swoim składzie karboplatinę, cisplatynę, paklitaksel i docetaksel na podstawie załącznika do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2013 r. Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych

SC	Nazwa, postać i dawka leku	ZO	Kod EAN	GL	UCZ	OZ	PO
Cisplatinum	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	C.6.	bezpłatne
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163		41,9	C.6.	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170		102,06	C.6.	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187		193,32	C.6.	
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194		270	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015		22,68	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022		46,44	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039		140,4	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753		187,92	C.6.	
	Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760		270	C.6.	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990776726		15,66	C.6.	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733		46,99	C.6.	
	Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740		123,9	C.6.	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371		149,43	C.6.	
Carboplatin Actavis, koncentrat do	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	17,46	C.6.			

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml						
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395		43,2	C.6.	
	Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401		199,24	C.6.	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418		24,84	C.6.	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425		41,91	C.6.	
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432		102,29	C.6.	
Cisplatinum	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	C.11.	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820		21,6	C.11.	
	Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837		37,8	C.11.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600		8,64	C.11.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631		34,56	C.11.	
	Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648		67,5	C.11.	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745		8,64	C.11.	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769		34,56	C.11.	
	Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772		66,96	C.11.	
Docetaxelum	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990810987	1013.0, Docetaxelum	228,42	C.19.	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990810994		857,84	C.19.	
	Camitotic, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 7 ml	5909990811007		2247,7	C.19.	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg	1 fiol. a 2 ml	5909990777006		246,02	C.19.	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg	1 fiol. a 8 ml	5909990777020		997,27	C.19.	
	Docetaxel - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg	1 fiol. a 16 ml	5909990850280		1053,97	C.19.	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 1 ml	5909990994557		59,4	C.19.	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 4 ml	5909990994564		226,8	C.19.	
	Docetaxel Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 8 ml	5909990994601		453,6	C.19.	

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

	mg/ml					
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. a 2 ml	5909990786466		64,8	C.19.
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. á 8 ml	5909990786473		259,2	C.19.
	Docetaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fioł. á 16 ml	5909990786480		486	C.19.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/4ml	1 fio ka po 4 ml	5909990994328		864	C.19.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 120 mg/6ml	1 fio ka po 6ml	5909990994342		1296	C.19.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 160 mg/8ml	1 fio ka po 8ml	5909990994359		1728	C.19.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 180 mg/9ml	1 fio ka po 9 ml	5909990994366		1944	C.19.
	Docetaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fio ka po 1 ml	5909991030001		216	C.19.
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/0,5ml	1 fioł. 0,5 ml + 1 fioł. rozp. 1,5 ml	5909990744688		70,92	C.19.
	Docetaxel TEVA, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji, 80 mg/2ml	1 fioł. a 2 ml +1fioł. rozp. a 6 ml	5909990744695		283,69	C.19.
Pacitaxelum	PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł. a 16,7 ml	5909990874361		54	C.47.
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł. a 5 ml	5909990216406		32,4	C.47.
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł. a 25 ml	5909990216482		145,8	C.47.
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł. a 50 ml	5909990216499		291,6	C.47.
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł. a 16,7 ml	5909990935406		97,2	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.a 5 ml	5909990874347		31,32	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.a 25 ml	5909990874385		75,6	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.a 50 ml	5909990874408		151,2	C.47.
	Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fioł.a 100 ml	5909990874446		313,2	C.47.
	Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fioł. a 5 ml	5909990018383		43,2	C.47.
				1032.0, Pacitaxelum		

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390		143,64	C.47.
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406		216	C.47.
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420		432	C.47.
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267		31,49	C.47.
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274		55,08	C.47.
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281		153,68	C.47.
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463		481,14	C.47.
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619		68,04	C.47.
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633		226,8	C.47.
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878		1026,86	C.47.
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010		100,22	C.47.
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027		313,63	C.47.
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034		843,48	C.47.

OZ - Oznaczenie załącznika zawierającego zakres wskazań objętych refundacją (wg ICD-10) UCZ – Urzędowa Cena Zbytu; S.C. – substancja czynna; GL – grupa limitowa; PO – poziom odpłatności; ZO – zawartość opakowania

2.2.2. Interwencja

Na terenie Rzeczypospolitej Polskiej zarejestrowanych jest trzydzieści sześć produktów leczniczych zawierający substancję czynną anastrozol, z tego jedenaście jest na liście refundacyjnej.

Tabela 2 Lista leków refundowanych zawierających w swoim składzie anastrozol znajdujących się na załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24.02.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	GL	UCZ	Zakres wskazań objętych refundacją	PO
Anastralan, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990670468	132.0. Leki przeciwnowotworowe immunomodulujące - inhibitory enzymów doustne inhibitory aromatazy	58,1	Nowotwory złośliwe - Rak piersi w rzucie hormonoterapii; Wczesny rak piersi w rzucie hormonoterapii	bezpłatny
Anastrozol Bluefish, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990802432		57,24		
Anastrozol medac, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909990786497		55,08		
Anastrozole Accord, tabl. powl., 1 mg	28 szt.	5909990731299		54		
Ansyn, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (4 blist.po 7 szt.)	5909990635511		60,18		
Apo-Nastrol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990802050		59,59		
Arimidex, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (blist.)	5909990756711		82,62		
Atrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl.	5909991090029		61,72		
Egistrozol, tabl. powl., 1 mg	28 tabl. (2 blist.po	5909990082148		61,99		

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	GL	UCZ	Zakres wskazań objętych refundacją	PO
	14 szt.)					
Anastrozole Orion, tabl. powł., 1 mg	28 szt.	5909990924493		70,2	Nowotwory złośliwe; Rak piersi w II rzucie hormonoterapii	
Anastrozole Orion, tabl. powł., 1 mg	98 szt.	5909990924509		253,8		

GL – grupa limitowa; UCZ – urzędowa cena zbytu; PO – poziom odpłatności

Tabela 3 Interwencja oceniana

Substancja czynna	anastrozol
Kod ATC	L02B G03A
Grupa farmakoterapeutyczna	inh bitory enzymów
Postać farmaceutyczna	Tabletki
Droga podania	doustna
Dawkowanie na podstawie ChPL	<p>Pacjentki dorosłe, w tym w podeszłym wieku</p> <p>Jedna tabletką 1 mg doustnie raz na dobę. U pacjentek z wczesnym rakiem piersi zaleca się leczenie przez 5 lat.</p> <p>Dzieci</p> <p>Produkt nie jest przeznaczony do stosowania w tej grupie wiekowej.</p> <p>Pacjentki z niewydolnością nerek</p> <p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną i umiarkowaną niewydolnością nerek.</p> <p>Pacjentki z niewydolnością wątroby</p> <p>Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentek z łagodną niewydolnością wątroby.</p>
Status leku sierocego	nie
Przeciwwskazania	<ul style="list-style-type: none"> - u pacjentek przed menopauzą - u pacjentek w okresie ciąży i karmienia piersią - u pacjentek z ciężką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 20 ml/min) - u pacjentek z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby - u pacjentek ze stwierdzoną nadwrażliwością na anastrozol lub którykolwiek ze składników produktu - podczas leczenia tamoksyfenem <p>Podczas leczenia anastrozolem nie należy podawać leków zawierających estrogeny, gdyż mogą one przeciwdziałać farmakologicznemu działaniu anastrozolu..</p>
Mechanizm działania	<p>Anastrozol jest silnym i wysoce selektywnym niesteroidowym inhibitorem aromatazy. U kobiet po menopauzie estradiol jest głównie produkowany w tkankach obwodowych na drodze przekształcenia androstendionu do estronu z udziałem kompleksu enzymatycznego aromatazy. Estron ulega następnie przekształceniu do estradiolu. Wykazano, że u kobiet z rakiem piersi poprawę wywołuje zmniejszenie stężenia estradiolu we krwi. Stosując bardzo czułe testy stwierdzono, że u kobiet po menopauzie stosowanie anastrozolu w dawce 1 mg na dobę powoduje zahamowanie wytwarzania estradiolu o ponad 80%. Anastrozol nie wykazuje aktywności progestagenowej, androgenowej i estrogenowej. Anastrozol podawany w dawce do 10 mg na dobę nie wpływa na wydzielanie kortyzolu i aldosteronu zarówno bez, jak i po stymulacji wydzielania przez ACTH. Dlatego w czasie leczenia anastrozolem nie jest konieczna suplementacja kortykosteroidów.</p>

2.2.2.1. Wskazania zarejestrowane

Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych zamieszczono w Tabeli 5.

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Tabela 4 Obecne zarejestrowane wskazania dla poszczególnych produktów leczniczych znajdujących się na załączniku do Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 24.02.2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	wskazania zarejestrowane		
	I	II	III
Anastralan, tabl. powł., 1 mg	Tak		
Anastrozol Bluefish, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Anastrozol medac, tabl. powł., 1 mg	Tak		
Anastrozole Accord, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Anslyn, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Apo-Nastrol, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Arimidex, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Atrozol, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	
Egistrozol, tabl. powł., 1 mg	Tak	Tak	Tak
Anastrozole Orion, tabl. powł., 1 mg	Tak		

I – Leczenie zaawansowanego raka piersi u kobiet po menopauzie; II – leczenie uzupełniające wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie u których stwierdzono w guzie obecność receptora estrogenowego; III – leczeniu uzupełniającym wczesnego raka piersi u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono w guzie obecność receptora dla hormonu, po 2 do 3 latach leczenia uzupełniającego tamoksyfenem.

2.2.2.2. Wskazania, których dotyczy ocena

Anastrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodów ICD-10: C48.2

Źródło: korespondencja MZ

2.2.2.3. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Anastrozol był przedmiotem prac AOTM. Wydane stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5 Wydane dotychczas stanowiska/rekomendacje/opinie AOTM dotyczące anastrozolu

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 221/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”</p> <p>Rekomendacja nr 145/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej „anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Uzasadnienie</p> <p>Anastrozol ma udokumentowaną skuteczność w omawianym wskazaniu i terapia nim rekomendowana jest przez wielu międzynarodowych i polskich ekspertów</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Uzasadnienie rekomendacji</p> <p>Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej „Anastrozol w rozpoznaniu: zaawansowany rak piersi w I linii leczenia przy przeciwwskazaniu do leczenia tamoksyfenem; kod ICD-10: C.50”.</p> <p>Dostępne badania wskazują, że anastrozol jest dobrze tolerowany i skuteczny w omawianym wskazaniu. W opinii Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej, finansowanie anastrozolu w podanym wskazaniu jest uzasadnione. Potwierdzają to również rekomendacje zagranicznych organizacji.</p>

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
Stanowisko nr 26/08/2009 z dnia 6 kwietnia 2009 r. w sprawie finansowania ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu wczesnego hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium.	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje finansowanie ze środków publicznych anastrozolu (Arimidex®) w leczeniu wspomagającym pierwszego rzutu hormonozależnego raka piersi we wczesnym stadium, w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem obniżenia ceny do poziomu najtańszego odpowiednika w tej grupie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Anastrozol, w porównaniu do tamoksyfenu, okazał się skuteczniejszy w pierwszym rzucie terapii adjuwantowej w raku piersi, istotnie wydłużając czas przeżycia bez objawów choroby i czas do wystąpienia wznowy, ale jednocześnie nie poprawiał ogólnego przeżycia ani jakości życia leczonych pacjentów. Ponadto, stosowanie anastrozolu wiąże się z istotnie częstszymi i cięższymi działaniami niepożądanymi. Arimidex jest najdroższym preparatem w swojej grupie, wielokrotnie bardziej kosztownym od tamoksyfenu, co nie znajduje uzasadnienia w zdecydowanie lepszym profilu efektywności klinicznej, ani - tym bardziej - w profilu bezpieczeństwa.</p>	

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl>

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 4 ekspertów. Uzyskane opinie zostały przedstawione w tabeli poniżej

Tabela 6 Stanowiska ekspertów w sprawie zastosowania anastrozolu we wnioskowanym wskazaniu

Stanowisko, imię i nazwisko	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	„Finansowanie z publicznych środków stosowania anastrozolu u chorych na nieokreślone nowotwory otrzewnej (C48.2) nie jest uzasadnione.”

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

Na potrzeby identyfikacji rekomendacji klinicznych dotyczących postępowania terapeutycznego w nowotworze złośliwym otrzewnej, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- National Institute for Health and Care Excellence (korzystano ze słów kluczowych: *peritoneum, anastrozole*)
- National Guideline Clearinghouse (korzystano ze słów kluczowych: *peritoneum, anastrozole*)
- Guidelines International Network (korzystano ze słów kluczowych: *peritoneum, anastrozole*)
- TRIP Database (korzystano ze słów kluczowych: *peritoneum, anastrozole*)
- PubMed

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z nowotworem otrzewnej

Interwencja: nie ograniczono,

Komparator: nie ograniczono,

Punkty końcowe: nie ograniczono,

Dodatkowe ograniczenia:

W dniu 17.04.2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji zajmujących się problematyką onkologii: National Cancer Institute, Polska Unia Onkologii, American Society of Clinical Oncology, National Comprehensive Cancer Network.

Tabela 7 Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pierwotnych nowotworów otrzewnej

Kraj/region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Anastrozol
Stany Zjednoczone	National Comprehensive Cancer Network (NCCN) 2013	<p>NCCN zaleca terapię w zależności od stopnia rozwoju nowotworu. W początkowym stadium (I) rekomendowana jest resekcja, a w kolejnych (II-IV) chemioterapia:</p> <p>1. Dzień I: Paklitaksel 135 mg/m² IV w infuzjach przez 3 lub 24h; Dzień II: paklitaksel IV + cis platyna 75-100 mg/m² IP, Dzień VIII: paklitaksel 60 mg/m² IP; powtarzać co 3 tygodnie po 6 cykli</p> <p>2. Dzień I: Paklitaksel 175 mg/m² IV przez 3h + karboplatyna AUC 5-7,5 IV przez 1h. Powtarzać co 3 tygodnie po 6 cykli</p> <p>3. Dzień I: Docetaksel 60-75 mg/m² IV przez 1h + karboplatyna AUC 5-7,5 IV przez 1h; powtarzać co 3 tygodnie po 6 cykli</p> <p>4. Dzień I, VIII i XV: Paklitaksel 80mg/m² IV przez 1h + karboplatyna w I dniu przez 1h; powtarzać co 3 tygodnie po 6 cykli</p> <p>5. Bewacizumab- biorąc pod uwagę schematy ICON-7 i GOG-218:</p> <p>Dzień I: Paklitaksel 175 mg/m² przez 3h + karboplatyna AUC 6 IV przez 1h + bewacizumab 7,5mg/kg przez 30-90min, powtarzać co 3 tygodnie po 5-6 cykli, kontynuować bewacizumabem do 12 dodatkowych cykli (kategoria 3); lub:</p> <p>Dzień I: Paklitaksel 175 mg/m² przez 3h + karboplatyna AUC 6 IV przez 1h. Powtarzać co 3 tygodnie po 6 cykli. Zaczynać dzień I od cyklu 2, podać bewacizumab 15 mg/kg IV przez 30-90min co 3 tygodnie aż do 22 cykli</p>	Nie wymieniono

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

Stany Zjednoczone	National Cancer Institute (NCI) 2013	NCI zaleca leczenie takie samo jak w przypadku raka jajnika. Jako pierwszy krok polecana jest resekcja nowotworu. Zalecana jest również radioterapia oraz chemioterapia, a jako dozwolone leki wymienia się: chlorowodorek doksorubicyny, karboplatynę, cyklofosfamid, cisplatynę, chlorowodorek gemcytabiny, chlorowodorek topotekanu i paklitaksel.	Nie wymieniono
Kanada	Alberta Health Services (AHS) 2013	W ramach chemioterapii zalecane schematy to: 1) IV CTH: karboplatyna (AUC 5 do 6 IV 1 dnia) + paklitaksel (80 mg/m ² IV 1,8 i 15 dnia) 6 cykli co 3 tygodnie 2) dootrzewnowo CTH: dzień 1: cisplatyna (75 mg/m ² IP) + paklitaksel (135 mg/m ² IV); dzień 8: paklitaksel (60 mg/m ² IP), 6 cykli co 3 tyg 3) badania kliniczne Inne opcje: karboplatyna (AUC 5-6 IV) + paklitaksel (175 mg/m ² IV), 6 cykli co 3 tygodnie	Nie wymieniono

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 anastrozolu w nowotworach otrzewnej

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: *anastrozole*

Nie odnaleziono jakichkolwiek informacji dotyczących refundacji anastrozolu w przedmiotowym wskazaniu.

Data ostatniego wyszukiwania: 17.04.2014

4.3. Podsumowanie rekomendacji

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach otrzewnej. W żadnej z nich nie wymieniono anastrozolu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych anastrozolu we wskazaniu nowotwór otrzewnej.

5. Analiza kliniczna

5.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania anastrozolu we wskazaniu: nowotwór złośliwy otrzewnej, przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji:

- PubMed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 10.1)
- Cochrane Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 10.1)
- Embase (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz załącznik 10.1).

Przy wyszukiwaniu i selekcji publikacji do włączenia, kierowano się następującymi kryteriami:

Populacja: pacjenci z nowotworem złośliwym otrzewnej

Interwencja: anastrozol

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono,

5.2. Wyniki analizy klinicznej

5.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania anastrozolu we wnioskowanym wskazaniu.

5.2.2. Skuteczność kliniczna na podstawie badań pierwotnych

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących zastosowania anastrozolu we wnioskowanym wskazaniu.

5.3. Bezpieczeństwo

Nie odnaleziono badań odnoszących się do bezpieczeństwa anastrozolu w leczeniu nowotworów otrzewnej.

Tabela 8 Bezpieczeństwo anastrozolu - ChPL

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość znana	nie
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Senność, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Zespół cieśni kanału nadgarstka.				
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Biegunka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Wymioty, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				

nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2)

	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Częstość nie znana
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.	Wypadanie włosów (łysienie), zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Reakcje uczuleniowe.	Pokrzywka.	Rumień wielopostaciowy Reakcje rzekomoanafilaktyczne.	Zespół Stevens-Johnsona. Obrzęk naczynioruchowy.
Zaburzenia mięśniowoszkietowe i tkanki łącznej	Ból/sztywność stawów, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Zapalenie stawów.	Ból kości.	Palec zatrzaskujący.		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Jadłowstręt, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Hipercholesterolemia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.			
Zaburzenia naczyniowe	Nagłe zaczerwienienie twarzy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Astenia, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.				
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej, aminotransferazy alaninowej i aminotransferazy asparaginianowej	Zwiększenie gamma GT i bilirubiny. Zapalenie wątroby.		
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi		Suchość pochwy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym. Krwawienie z pochwy, zwykle o charakterze łagodnym lub umiarkowanym.			

6. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Nie odnaleziono jakichkolwiek dowodów oceniających skuteczność kliniczną anastrozolu w populacji zgodnej z wnioskowaną. W związku z tym nie jest możliwe wykonanie analizy ekonomicznej dla tak zdefiniowanej populacji, ani pełnej, ani ograniczonej do analizy kosztów konsekwencji.

7. Analiza wpływu na budżet

7.1. Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), anastrozol jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych w nowotworach piersi (w II rzucie hormonoterapii oraz część leków również we wczesnym raku piersi w I rzucie hormonoterapii). Lek dostępny jest **bezpłatnie**.

Tabela 9 Łączna kwota refundacji anastrozolu we wskazaniu ICD-10 C 48.2 w ramach chemioterapii niestandardowej w latach 2012-2013.

Rok	Liczba wniosków	Liczba неповtarzalnych numerów PESEL pacjentów, dla których wnioskowano o terapię	Liczba wydanych zgód	Łączna kwota refundacji
2012	4	1	4	3808,53
2013	4	1	4	2769,12

Źródło: dane NFZ

7.2. Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach

Nie odnaleziono danych dotyczących refundacji w innych krajach anastrozolu we wskazaniu nowotwór złośliwy otrzewnej, nieokreślony (C48.2).

8. Podsumowanie

8.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Tabela 10 Stanowiska ekspertów w sprawie zastosowania anastrozolu we wnioskowanym wskazaniu

Stanowisko, imię i nazwisko	Własne stanowisko w kwestii finansowania ze środków publicznych wnioskowanej technologii w podanym wskazaniu
Konsultant Krajowy w dziedzinie Onkologii Klinicznej prof. dr hab. med. Maciej Krzakowski	„Finansowanie z publicznych środków stosowania anastrozolu u chorych na nieokreślone nowotwory otrzewnej (C48.2) nie jest uzasadnione. „

8.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: Anastrozol w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10 C48.2 w trybie zlecenia z art. 31 e ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 roku o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz.1027 z późn. zm.).

Problem zdrowotny

Do pierwotnych nowotworów otrzewnej zalicza się: międzybłoniaka otrzewnej oraz śluzaka rzekomego otrzewnej.

Międybłoniak należy do rzadkich nowotworów. W 2010 roku rozpoznano go u 217 chorych, a tylko u około 10% chorych z rozpoznaniem międzybłoniak otrzewnej jest możliwe zastosowanie resekcji w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową. Wyróżnia się 3 typy międzybłoniaków: złośliwe, torbielowate oraz dobrze zróżnicowane brodawkowate. Złośliwy międzybłoniak najczęściej występuje u mężczyzn w wieku 60-70 lat (u około połowy zanotowanych przypadków pacjenci byli w przeszłości narażeni na ekspozycje na azbest). Międzybłoniak torbielowaty występuje u kobiet w młodym i średnim wieku. Jest często związany z przebytymi operacjami jamy brzusznej lub stanem zapalnym narządów miednicy. Dobrze zróżnicowany międzybłoniak torbielowaty również wynika z ekspozycji na azbest, ale w odróżnieniu od złośliwego najczęściej dotyczy kobiet w wieku rozrodczym.

Nowotwór otrzewnej leczony jest w ten sam sposób co nowotwór jajnika. Wynika to z tego, że komórki ołładzinowe otrzewnej powstają z tego samego typu komórek, co te na powierzchni jajników.

Śluzak rzekomy otrzewnej (PMP – – ang. *pseudomyxoma peritonei*) to bardzo rzadki nowotwór, charakteryzujący się powstaniem dużej ilości śluzowej i galaretowatej treści w jamie brzusznej, szerzący się na powierzchni otrzewnej, nie przerzutuujący drogą naczyń krwionośnych ani chłonnych. W ponad połowie przypadków PMP miejscem wyjścia jest wyrostek robaczkowy, może też wystąpić w przebiegu śluzowych nowotworów jelita grubego, jajnika, trzustki, dróg żółciowych. Nowotwory śluzotwórcze otrzewnej można podzielić na 3 typy w zależności od atypii komórkowej, skłonności do szerzenia się i naciekania otrzewnej na: rozsiałą śluzakowatość gruczołową otrzewnej (DPAM – ang. *disseminated peritoneal adenomucinosis*), zrakowacenie śluzowe otrzewnej (PMCA – ang. *peritoneal mucinous carcinomatosis*) oraz postać mieszaną. Inną klasyfikacją jest rozróżniająca na jedynie wysoko i nisko zróżnicowaną postać śluzaka rzekomego otrzewnej.

Tradycyjne postępowanie, polegające na powtarzających się chirurgicznych zabiegach cytoredukcyjnych i chemioterapii systemowej nie jest zadowalające. Wynika to ze zbyt późnej diagnozy. Odsetek przeżywalności 10-letniej waha się w granicach 21-32%, do wznowy dochodzi u 91% chorych. Zastosowanie zabiegu usunięcia wszystkich widocznych zamian w całej jamie otrzewnej (cCRS – ang. *complete cytoreductive surgery*) w połączeniu z chemioterapią dootrzewnową w hipertemii (HIPEC – ang. *hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy*) znacznie poprawiło wyniki leczenia tego nowotworu.

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione rekomendacje kliniczne jako substancje wykorzystywane w chemioterapii nowotworów otrzewnej wymieniają: cisplatynę, paklitaksel, docetaksel oraz karboplatynę.

Skuteczność kliniczna

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego we wskazanych bazach nie odnaleziono opracowań wtórnych oraz pierwotnych dotyczących zastosowania anastrozolu we wnioskowanym wskazaniu.

Bezpieczeństwo stosowania

Według Charakterystyk Produktów Leczniczych zawierających w swoim składzie anastrozol do najczęściej występujących działań niepożądanych zalicza się: ból głowy, nudności, wysypka, ból/szywność stawów, zapalenie stawów, nagłe zaczerwienienie twarzy, astenia.

Analiza ekonomiczn

Brak danych odnoszących się do skuteczności klinicznej uniemożliwia przeprowadzenie analizy ekonomicznej.

Analiza wpływu na budżet

W latach 2012-2013 Narodowy Fundusz Zdrowia wydał 8 zgód dla 8 wniosków na terapię anastrozolem we wskazaniu odpowiadającemu kodowi ICD-10 C48.2 w ramach chemioterapii niestandardowej, na łączną kwotę 6577,65 PLN (3808,53 w 2012 roku, 2769,12 w 2013 roku).

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje kliniczne dotyczących zaleceń postępowania terapeutycznego w nowotworach otrzewnej. W żadnej z nich nie wymieniono anastrozolu jako opcji terapeutycznej we wnioskowanym wskazaniu.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dotyczących finansowania ze środków publicznych anastrozolu we wskazaniu nowotwór otrzewnej.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2013.52), anastrozol jest obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce w ramach Wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Lek dostępny jest bezpłatnie. Zakres wskazań objętych refundacją to (w zależności od konkretnego leku): rak piersi w II rzucie hormonoterapii oraz wczesny rak piersi w I rzucie hormonoterapii

9. Piśmiennictwo

Mielko 2014	J. Mielko, W. Polkowski. Leczenie skojarzone nowotworów powierzchni otrzewnej. http://www.mp.pl/artykuly/93412
Park 2008	Ji Yeon Park, Kyoung Won Kim, Heon-Ju Kwon, Mi-Suk Park, Gui Young Kwon, Sun-Young Jun, Eun Sil Yu. Peritoneal Mesotheliomas: Clinicopathologic Features, CT Findings, and Differential Diagnosis. American Journal of Roentgenology. 2008;191: 814-825.
NCI 2013	http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/patient
NCCN 2013	Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2013.
AHS 2013	Epithelial ovarian, fallopian tube and primary peritoneal cancer. Alberta Health Services. Clinical Practice Guideline Gyne-005 version 3.
Anastralan	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastralán
Anastrozol Bluefish	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Bluefish
Anastrozol Medac	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozol Medac
Anastrozole Orion	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozole Orion
Ansyn	Charakterystyka Produktu Leczniczego Ansyn
Apo-Nastrol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Apo-Nastrol
Arimidex	Charakterystyka Produktu Leczniczego Arimidex
Atrozol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Atrozol
Egistrozol	Charakterystyka Produktu Leczniczego Egistrozol
Anastrozole Accord	Charakterystyka Produktu Leczniczego Anastrozole Accord

10. Załączniki

10.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 11 Cochrane Library

	Kwerenda	Liczba wyników
1	MeSH descriptor: [Aromatase Inhibitors] explode all trees	424
2	MeSH descriptor: [Peritoneum] explode all trees	409
3	"anastrozole" OR "arimidex" OR "ici d1033" OR "icid1033" OR "trozolet" OR "zd 1033" OR "zd1033"	189
4	periton*	4177
5	#1 or #3	585
6	#2 or #4	4242
7	#5 and #6	2

Tabela 12 Medline

	Kwerenda	Liczba wyników
1	Aromatase Inhibitors/	4607
2	("anastrozole" or "arimidex" or "ici d1033" or "icid1033" or "trozolet" or "zd 1033" or "zd1033").mp. [mp=title, abstract, original title, name of substance word, subject heading word, keyword heading word, protocol supplementary concept word, rare disease supplementary concept word, unique identifier]	308
3	exp Peritoneum/	35015
4	perito*.mp.	132292
5	1 or 2	4756
6	3 or 4	143588

7	5 and 6	20
---	---------	----

Tabela 13 Embase

	Kwerenda	Liczba wyników
1	exp peritoneum cancer/ or exp peritoneum tumor/	11748
2	("anastrozole" or "arimidex" or "ici d1033" or "icid1033" or "trozolet" or "zd 1033" or "zd1033").mp. [mp=title, abstract, subject headings, heading word, drug trade name, original title, device manufacturer, drug manufacturer, device trade name, keyword]	1732
3	exp anastrozole/ or anastrozol.mp.	6678
4	2 or 3	6706
5	1 and 4	27