



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Kapecytabina we wskazaniu:
nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia
(C80)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-44/2013

Warszawa, luty 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Zastosowane skróty:

AE – ang. *adverse event* - zdarzenia niepożądane

AHRQ – Agency For Healthcare Research And Quality

AOTM – Agencja Oceny Technologii Medycznych

ATC - ang. *Anatomical Therapeutic Chemical Classification System* – system klasyfikacji anatomiczno-terapeutyczno-chemicznej

b/d – brak danych

BSC – ang. *best supportive care* – najlepsze leczenie wspomagające

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CR – ang. *complete response* – całkowita odpowiedź

CSIOZ – Centrum Systemów Informatycznych Ochrony Zdrowia

DDD – ang. *defined daily dose* – dobowy dawka leku

EMA – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków

ESMO – European Society For Medical Oncology

FDA - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

HAS – Haute Autorité De Santé

i.v. – ang. *intravenous* – dożylnie

MZ – Ministerstwo Zdrowia

n/d – nie dotyczy

NCCN – The National Comprehensive Cancer Network

NCI – National Cancer Institute

NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia

NNH – ang. *number needed-to-harm* – liczba chorych, których poddanie określonej interwencji przez określony czas wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego lub niewystąpieniem jednego korzystnego punktu końcowego

NZGG – New Zealand Guidelines Group

OR – ang. *odds ratio* – iloraz szans

ORR – ang. *objective response rate* - wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie

OS – ang. *overall survival* – przeżycie całkowite

PFS – ang. *progression-free survival* – przeżycie wolne od progresji choroby

PR – ang. *partial response* – częściowa odpowiedź

PUO – Polska Unia Onkologii

QoL – ang. *quality of life* - jakość życia

RCT – ang. *randomized controlled trial* – badanie randomizowane

RD – ang. *risk difference* – różnica ryzyka

RP – Rada Przejrzystości

RR – ang. *relative risk, risk ratio* – ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

TTP – ang. *time to progression* - czas do progresji

URPL – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Ustawa – Ustawa o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach (Dz.U. z 2009 r. nr 118 poz. 989)

WHO – ang. *World Health Organization*

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa AOTM nr 1/2010 z 4.01.2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Spis treści

1.	Podstawowe informacje o wniosku	5
2.	Problem decyzyjny	8
2.1.	Problem zdrowotny	8
2.1.1.	Skutki choroby lub stanu zdrowia	12
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej	12
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej	37
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	40
2.3.1.	Interwencje	40
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	40
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	41
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	41
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie	41
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	41
2.3.2.	Komparatory	43
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	45
3.	Opinie ekspertów	46
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	48
4.1.	Rekomendacje kliniczne	48
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	50
4.3.	Podsumowanie rekomendacji	50
5.	Finansowanie ze środków publicznych	51
5.1.	Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	51
5.2.	Stan Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	52
6.	Wskazanie dowodów naukowych	53
6.1.	Analiza kliniczna	53
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	53
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	53
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	53
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	55
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	62
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	67
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	68
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	68
7.	Podsumowanie	69
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	69
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	69
8.	Piśmiennictwo	72
9.	Załączniki	74

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM i znak pisma zlecającego

02-10-2013

Znak pisma: MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Kapecytabina w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10:

C80 - Nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

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
- 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:

Kapecytabina

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

C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

Roche Registration Limited
6 Falcon Way
Shire Park
Welwyn Garden City
AL7 1TW
Wielka Brytania

Producenti/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Substancja	Podmiot odpowiedzialny		
Fluorouracyl	<i>Accord Healthcare Limited,</i> Sage House, 319, Pinner Road, North Harrow, Middlesex, HA1 4HF, Wielka Brytania	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	
Cisplatyna	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
Oksaliplatyna	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg.KG, Mondseestrasse 11 4866 Unteracht, Austria	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania
	<i>Fresenius Kabi Oncology</i> <i>Plc.</i> Lion Court, Farnham Road Bordon, Hampshire, GU35 0NF Wielka Brytania	<i>Hospira UK Limited,</i> Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	
Paklitaksel	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 A-4866 Unterach, Austria	<i>Hospira UK Limited,</i> Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa
	<i>Fresenius Kabi Polska Sp.</i> <i>z o.o.</i> ul. Hrubieszowska 2 01-209 Warszawa	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319 Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania	<i>Actavis Group PTC ehf.</i> Reykjavíkurvegi 76-78 220 Hafnarfjörður Islandia
Docetaksel	<i>EBEWE Pharma</i> Ges.m.b.H. Nfg. KG Mondseestrasse 11 4866 Unterach, Austria	<i>Accord Healthcare Limited</i> Sage House 319, Pinner Road North Harrow Middlesex, HA1 4HF Wielka Brytania	<i>Hospira UK Limited,</i> Queensway, Royal Leamington Spa, Warwickshire, CV31 3RW, Wielka Brytania
	<i>Teva Pharmaceuticals</i> <i>Polska Sp. z o.o.</i> ul. Emilii Plater 53 00-113 Warszawa		
Octreotyd	<i>Novartis Pharma GmbH</i> Roonstrasse 25 D – 90429 Nürnberg Niemcy		

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: kapecytabina we wskazaniu C80–nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia.

Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy 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.).

Dodatkowe informacje: pismem z dnia 02.10.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 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: 27 substancji czynnych, w tym kapecytabina we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ.

Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

Ponadto, pismem AOTM-OT-431-44(13)/JC/2013 z dnia 11.12.2013 r. wystąpiono do MZ z prośbą o rozważenie odstąpienia od oceny ze względu na niesprecyzowane pytanie kliniczne w zakresie wskazania utrudniające/uniemożliwiające przeprowadzenie oceny technologii medycznej, przy jednoczesnych niskich kosztach poniesionych przez płatnika publicznego. Dnia 30.12.2013 r. pismem MZ-PLA-460-19199-67/DJ/13 z dnia 23.12.2013 r. Agencja została poinformowana o odmowie wycofania zlecenia w przedmiotowej sprawie.

Źródło: korespondencja MZ

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Zgodnie z treścią ICD-10 dostępną na stronie CSIOZ¹ w Systemie Rejestracji Systemów i Klasyfikacji Statystyki Resortowej kod C80 dotyczy nowotworów złośliwych bez określenia umiejscowienia, gdzie polska wersja nie zawiera rozszerzeń oraz dodatkowych objaśnień (zarówno wersja 003 oraz wersja 004). Należy jednak zwrócić uwagę, że kompletna wersja anglojęzyczna ICD-10 udostępniona przez WHO wersja 2010² zawiera informacje precyzujące zagadnienie tematyczne wskazania – nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia zmiany pierwotnej z jednoczesnym wykluczeniem zmian wtórnych bez określenia ich umiejscowienia, które opisane są odrębnym kodem (C79.9, także niedostępna w zasobach CSIOZ): *multiple secondary cancer NOS (C79.9) oraz secondary malignant neoplasm, unspecified site (C79.9)*. W związku z powyższych należy wziąć pod uwagę, że dostępność literatury anglojęzycznej oraz badań w przeszukanych bazach medycznych skupia się głównie na terminie, które doprecyzowuje znaczenie kodu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia umiejscowienia zmiany pierwotnej.

¹ http://srk.csioz.gov.pl/php/index.php?_mod=hcdmod&_op=listall

² <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2010/en#/C80>

Definicja [1]

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne).

Epidemiologia [1, 2]

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Etiologia i patogeneza [1]

U chorych ze wstępnym rozpoznaniem nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym najważniejsze jest ustalenie możliwie dokładnego rozpoznania histologicznego, co niejednokrotnie wymaga pobrania dodatkowego materiału (np. w powtórnej biopsji aspiracyjnej lub biopsji wycinającej). Podstawową kwestią jest odróżnienie nowotworów pochodzenia nabłonkowego od nie nabłonkowych, a w przypadku nowotworów nabłonkowych ważne jest określenie ich typu histologicznego.

Zasadnicze znaczenie ma badanie w mikroskopie świetlnym. Obraz histologiczny ocenianego materiału jest niekiedy charakterystyczny, co istotnie ogranicza zakres różnicowania lub pozwala określić pierwotne umiejscowienie nowotworu. W przypadku znacznej części nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stwierdza się wysoki stopień złośliwości histologicznej i niski stopień zróżnicowania (G3) lub brak zróżnicowania (G4), co uzasadnia zastosowanie dodatkowych metod specjalnych:

- badania histochemiczne — różnicowanie przez wykrycie charakterystycznych produktów komórek (np. śluzu, tłuszczów, kolagenu) lub wykrywanie charakterystycznych cech naciekania nowotworowego przez typowe wzory barwienia (np. rak, chłoniak lub mięsak);
- badania immunocytochemiczne lub immunohistochemiczne — podstawowe metody stosowane w diagnostyce nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym przy wykorzystaniu przeciwciał (większość cechuje się niecałkowitą czułością i swoistością);
- możliwość identyfikacji pierwotnego umiejscowienia nowotworu wynosi poniżej 50%);
- badania metodami biologii molekularnej — stosowane rzadko z powodu ograniczonej dostępności i niepotwierdzonej prospektywnie wartości (wyniki badań retrospektywnych wskazują na wysoką wiarygodność oceny i możliwość identyfikacji nowotworu pierwotnego u ponad 75% chorych, a w jedynym opublikowanym badaniu prospektywnym wykazano nie tylko dużą przydatność metod molekularnych w diagnostyce, ale również poprawę wyników leczenia wynikającą z lepszego doboru sposobu postępowania).

Praktyką przyjętą w postępowaniu patomorfologicznym w przypadku nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym jest kilkietapowość diagnostyki. Pierwszy etap stanowi potwierdzenie obecności nowotworu złośliwego i zakwalifikowanie do jednej z podstawowych grup (rak, chłoniak, mięsak, czerniak) oraz określenie typu lub podtypu histologicznego (np. rak płaskonabłonkowy, gruczolowy lub lity, rak neuroendokryny, rak zarodkowy), co jest zwykle możliwe przy użyciu mikroskopu świetlnego lub metod histochemicznych. Jeśli nie jest to możliwe, w drugim etapie stosuje się podstawowy panel przeciwciał (tzw. przeciwciał pierwszego rzutu): cytokeratyny o szerokim spektrum (Pan CK) dla raków, LCA dla chłoniaków, melan oraz HMB45 i MITF dla czerniaków, wimentyna dla mięsaków. W trzecim etapie precyzuje się tak zwany profil immunopatologiczny nowotworu (przede wszystkim — raki), w którym są używane najbardziej czułe swoiste przeciwciała dla poszukiwanych lokalizacji i typów nowotworów. Istnieją algorytmy

postępowania precyzujące kolejność stosowania przeciwciał, znaczenie poszczególnych wyników (dodatnich lub ujemnych) i wynikające z tego kolejne etapy barwień immunohistochemicznych (IHC).

W kolejnym etapie w celu doprecyzowania pierwotnej lokalizacji nowotworu proponuje się stosowanie przeciwciał. Wieloetapowe podejście ogranicza koszty jednoczesnego stosowania dużej liczby przeciwciał, ale jednocześnie wydłuża proces diagnostyczny (wykonanie każdego panelu zajmuje przynajmniej 1 dzień, a w praktyce 2–3 dni).

Obraz kliniczny [2]

Nowotwory niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu nowotwory mnogie występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane około 60-70. roku życia. Nowotwory te pod względem obrazu chorobowego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Objawy zależą przede wszystkim od stadium zaawansowania i umiejscowienia nowotworu. W około połowie przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty odległe do węzłów chłonnych, płuc, kości, wątroby i mózgu.

W większości przypadków w chwili rozpoznania występują przerzuty odległe, a więc nowotwory te są diagnozowane w stadium uogólnienia. Wyjątkiem od tej sytuacji jest rozpoznanie nowotworów mnogich, które mogą występować w każdym stadium zaawansowania, zarówno w zaawansowaniu miejscowym, regionalnym, jak i uogólnionym.

Diagnostyka [1]

W przypadku podejrzenia nowotworu o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym zakres badań wstępnych powinien obejmować:

- pełne badanie podmiotowe i przedmiotowe;
- badanie morfologii krwi z oceną wzoru odsetkowego;
- badanie stężenia elektrolitów oraz wskaźników czynności wątroby i nerek w surowicy;
- badanie aktywności LDH;
- badanie moczu;
- badanie stolca na obecność krwi utajonej;
- badanie komputerowej tomografii (KT) klatki piersiowej oraz jamy brzusznej i miednicy;
- badanie endoskopowe w przypadku obecności swoistych narządowo objawów podmiotowych i przedmiotowych.

Ocena pełnego zakresu powszechnie stosowanych surowiczych markerów nowotworowych nie powinna być stosowana u chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym z powodu ograniczonej swoistości. W praktyce klinicznej użyteczne jest oznaczenie stężenia:

- podjednostki β ludzkiego hormonu gonadotropinowego (β -HCG) i α -fetoproteiny (AFP);
- u mężczyzn z niezróżnicowanymi nowotworami w węzłach chłonnych śródpiersia lub śródbrzusza;
- PSA u mężczyzn z przerzutami gruczolakoraka w kościach;
- AFP u chorych z przerzutami w wątrobie;
- CA-125 u kobiet z gruczolakorakiem jamy otrzewnej;
- CA-15.3 u kobiet z gruczolakorakiem w pachowych węzłach chłonnych.

Zakres szczegółowych badań należy uzależnić od wyniku rutynowych oraz, ewentualnie, dodatkowych badań patomorfologicznych, a także od umiejscowienia przerzutów i klinicznego obrazu choroby. W ramach diagnostyki nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym bezwzględnie konieczna jest ścisła współpraca patologa i klinicysty. Schematyczne przeprowadzanie wszystkich możliwych do wykonania badań nie jest właściwym postępowaniem ze względu na stosunkowo małą wydolność wielu metod diagnostycznych w odniesieniu do nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym, a także z powodu braku możliwości zastosowania skutecznego leczenia wielu z nich. Istotne jest, że naturalny przebieg wielu nowotworów uogólnionych w sytuacji znanego lub nieznanego umiejscowienia ogniska pierwotnego w chwili rozpoznania choroby może zasadniczo się różnić i nie zawsze brak identyfikacji zmiany pierwotnej przesądza o gorszym rokowaniu.

Czułość mammografii (MMG) w przypadku wystąpienia przerzutów w pachowych węzłach chłonnych u kobiet jest niewielka; bardziej wartościowym badaniem w celu wykrycia zmiany pierwotnej jest wówczas badanie rezonansu magnetycznego (MR) piersi. Wykonywanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, positron emission tomography) w połączeniu z badaniem KT (PET-KT) jest szczególnie uzasadnione u chorych z przerzutami w szyjnych węzłach chłonnych i w celu poszukiwania pierwotnego nowotworu w klatce piersiowej oraz u chorych z pojedynczymi przerzutami. Wartość badania PET-KT w diagnostyce zmian

poniżej przepony jest ograniczona ze względu na dość wysoki odsetek wyników nieprawdziwie dodatnich oraz niewielkie gromadzenie znacznika w przypadku niektórych nowotworów o niskim wskaźniku wzrostu (np. rak gruczołu krokowego lub część nowotworów neuroendokrynych).

Nie wykazano istotnych korzyści związanych z wykonaniem badania PET-KT u chorych, których wcześniej poddano intensywnej diagnostyce z wykorzystaniem innych metod. Najbardziej wartościowe jest wykonywanie badania PET-KT w celu lokalizacji zmian o wielkości odpowiedniej dla przeprowadzenia biopsji w celu uzyskania właściwej objętości materiału do badania patomorfologicznego.

Leczenie i cele leczenia [1]

Leczenie większości chorych na nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym ma założenie wyłącznie paliatywne i prowadzenie szczegółowej diagnostyki jest uzasadnione jedynie w grupie charakteryzującej się korzystnym rokowaniem (ok. 20% wszystkich przypadków), a zasadnicze znaczenie ma określenie czynników prognostycznych. Lepsze rokowanie dotyczy chorych w bardzo dobrym lub dobrym stanie sprawności, z pojedynczym przerzutem lub ograniczonym zasięgiem choroby, wolnym wzrostem nowotworu, prawidłową lub miernie podwyższoną aktywnością dehydrogenazy kwasu mlekowego (LDH, lactate dehydrogenase) oraz rozpoznaniem niektórych typów histologicznych.

Leczenie chirurgiczne można rozważać w przypadku braku ustalenia umiejscowienia pierwotnego nowotworu i niewielkiego zasięgu przerzutów — jest szczególnie uzasadnione w przypadku izolowanych zmian w skórze i tkance podskórnej oraz obwodowych węzłach chłonnych, a także u chorych z pojedynczym przerzutem w wątrobie lub płucach. Wskazania i zakres resekcji zależą od typu histologicznego i wrażliwości nowotworu na chemioterapię (CTH) lub radioterapię (RTH) oraz ogólnego stanu sprawności. U większości chorych — ze względu na uogólniony charakter nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym — leczenie chirurgiczne może mieć cel jedynie paliatywny.

Stosowanie chemioterapii w przypadku rozpoznania nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym powinno być ograniczone do chorych z objawami klinicznymi, u których jednocześnie stwierdza się zadowalający stan sprawności (stopień 0 i 1 wg skali Zubroda). Warunkiem podejmowania terapii jest również możliwość obiektywnej oceny odpowiedzi. Raki gruczolowe o niskim zróżnicowaniu są bardziej wrażliwe na CTH (wskaźnik odpowiedzi ok. 50–60%) niż raki o zróżnicowaniu wysokim i średnim. Wyniki metaanalizy badań wskazują, że skuteczniejsze są schematy CTH złożone z pochodnych platyny (cisplatyna lub karboplatyna) w skojarzeniu z gemcytabiną lub taksoidami (paklitaksel lub docetaksel).

Chore z rozpoznaniem raka gruczołakoraka jamy otrzewnej bez patomorfologicznego potwierdzenia zajęcia jajnika powinny otrzymywać CTH złożoną z pochodnej platyny (cisplatyna lub karboplatyna) i paklitakselu według schematów analogicznych do stosowanych w raku jajnika. U około 30% chorych możliwe jest uzyskanie całkowitej odpowiedzi, a mediana czasu przeżycia całkowitego wynosi około 16 miesięcy. U chorych z rozpoznaniem raka płaskonabłonkowego zaleca się schematy z zastosowaniem cisplatyny i fluorouracylu. W przypadku przerzutów w szyjnych węzłach chłonnych postępowanie powinno być identyczne do stosowanego w miejscowo zaawansowanym raku narządów głowy i szyi (kojarzenie CTH z leczeniem chirurgicznym i/lub napromienianiem obu stron szyi oraz wszystkich pięter gardła i krtani).

Chemioterapia u chorych z rozpoznaniem raków neuroendokrynych powinna uwzględniać stopień zróżnicowania histologicznego. Raki mniej zróżnicowane należy leczyć według zasad obowiązujących w przypadku drobnokomórkowego raka płuca i stosować schematy CTH złożone z cisplatyny i etopozydu, które pozwalają uzyskać obiektywne odpowiedzi u 50–75% chorych (w tym ok. 30–35% odpowiedzi całkowitych). W przypadku raków neuroendokrynych o wyższym stopniu zróżnicowania należy rozważyć podawanie analogów somatostatyny (konieczne jest potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych). Stosowanie CTH w hormonalnie czynnych nowotworach układu pokarmowego jest przedmiotem kontrowersji i w zasadzie jest zalecane w przypadku braku możliwości opanowania objawów nowotworu za pomocą innych metod (np. analogi somatostatyny u chorych z ekspresją receptorów).

W przypadku nowotworów hormonalnie zależnych najbardziej skuteczne jest stosowanie odpowiednich leków hormonalnych (wg wytycznych postępowania w raku piersi i raku gruczołu krokowego). Nowotwory zarodkowe o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (tzw. zespół zarodkowego nowotworu o umiejscowieniu pozagonadnym — chorzy w młodym wieku z niezróżnicowanym nowotworem umiejscowionym zwykle w okolicy zaotrzewnowej lub śródpiersiu i w części przypadków z nieprawidłowymi wartościami markerów surowiczych) cechują się wysoką chemiowrażliwością. Po zastosowaniu CTH z wykorzystaniem cisplatyny obiektywne odpowiedzi występują u 50–60% chorych, ale odległe wyniki leczenia są gorsze niż u chorych na zarodkowe nowotwory jajnika lub jądra (mediana czasu przeżycia całkowitego — ok. 13 miesięcy). Charakterystyczną cechą jest bardzo częsty brak korelacji między obniżeniem stężeń markerów i rokowaniem.

W przypadku rozpoznania przerzutów nowotworów, w których możliwe jest stosowanie leków ukierunkowanych molekularnie, należy rozważyć również wspomniane postępowanie.

2.1.1. Skutki choroby lub stanu zdrowia

Zgodnie z opinią Konsultanta Krajowego następstwami stanu zdrowia są: przedwczesny zgon, niezdolność do samodzielnej egzystencji, niezdolność do pracy (trwała albo przejściowa, całkowita albo częściowa), przewlekłe cierpienie lub przewlekła choroba, obniżenie jakości życia (trwałe albo przejściowe) w mechanizmie innym niż podany powyżej.

Zgodnie z opinią drugiego eksperta [REDACTED] opisywana technologia w niewielkim stopniu wpływa na przeżycia w rozpoznaniu C80.

Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia, w szczególności prowadzące do

- przedwczesnego zgonu
- niezdolności do samodzielnej egzystencji
- niezdolności do pracy
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby
- obniżenia jakości życia

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Istotność wnioskowanej technologii medycznej:

- ratująca życie i prowadząca do pełnego wyzdrowienia
- ratująca życie i prowadząca do poprawy stanu zdrowia
- zapobiegająca przedwczesnemu zgonowi
- poprawiająca jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość

Źródło: uzupełniono na podstawie zebranej literatury i otrzymanych opinii eksperckich

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Na podstawie powyższych źródeł można stwierdzić, iż **opcjami alternatywnymi** najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są **5-fluorouracyl łącznie z leukoworyną (LV), cisplatyna oraz oksaliplatyna**. Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi lekami. Skrótowe opisy tych technologii znajdują się w poniższej tabeli.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE (Oktreotyd) znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM. Patrz rozdział 2.3.2.1 na stronie 41.

Tabela 1. Charakterystyka komparatorów³.

5-Fluorouracyl [3–5]	
Kod ATC	L01BC02
Grupa farmakoterapeutyczna	Analogi pirymidyn
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Fluorouracyl
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań
Zarejestrowane wskazania	Stosuje się w leczeniu paliatywnym nowotworów złośliwych, zwłaszcza raka okrężnicy i piersi, w monoterapii lub leczeniu skojarzonym.
Dawkowanie zgodnie z ChPL (Fluorouracil Accord) [5]	<p>Dobór odpowiedniej dawki oraz schematu leczenia zależy od stanu pacjenta, rodzaju leczonego nowotworu oraz od tego czy produkt leczniczy jest stosowany w monoterapii czy w terapii skojarzonej z innymi produktami leczniczymi. Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu, a całkowita dawka dobową nie powinna być większa niż 1 g. Dawkę zazwyczaj ustala się na podstawie aktualnej wagi ciała pacjenta, chyba że występuje otyłość, obrzęki lub inny rodzaj nietypowego zatrzymania płynów w organizmie np. wodobrzusze. W takim przypadku, dawkę ustala się na podstawie idealnej wagi ciała.</p> <p>Zmniejszenie dawki zaleca się u pacjentów, u których występują jakiegokolwiek z poniższych objawów:</p> <ol style="list-style-type: none"> ciężkie wyniszczenie organizmu pacjenci są po ciężkim zabiegu chirurgicznym przeżytym w ciągu ostatnich 30 dni zahamowanie czynności szpiku kostnego zaburzenia czynności wątroby lub nerek. <p>Produkt leczniczy można podawać we wstrzyknięciu dożylnym, a także we wlewie dożylnym lub dotętnicznym.</p> <p>DAWKA STOSOWANA U DOROSŁYCH</p> <p>W monoterapii zaleca się następujący schemat leczenia.</p> <p><i>Leczenie początkowe:</i></p> <p>Dawkę początkową można podać we wlewie lub wstrzyknięciu; wlew jest zwykle korzystniejszy ze względu na mniejszą toksyczność.</p> <p><i>Wlew dożylny:</i></p> <p>15 mg/kg mc. lub 600 mg/m², ale nie więcej niż 1 g na wlew, należy rozcieńczyć w 500 ml 5% roztworu glukozy lub w 0,9% roztworu chlorku sodu i podawać we wlewie dożylnym trwającym 4 godziny, z szybkością 40 kropeł na minutę. Dawkę dobową można również podawać we wlewie trwającym od 30 do 60 minut, albo we wlewie ciągłym przez 24 godziny. Wlew można powtarzać codziennie, aż do wystąpienia pierwszych objawów toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość) lub osiągnięcia dawki całkowitej wynoszącej od 12 g do 15 g.</p> <p><i>Wstrzyknięcie dożylne:</i></p> <p>12 mg/kg mc. lub 480 mg/m² na dobę można podawać przez kolejne 3 dni. Jeśli nie wystąpią objawy toksyczności (zapalenie jamy ustnej, biegunka, leukopenia lub małopłytkowość), należy podać 3 kolejne dawki leku 6 mg/kg mc. lub 240 mg/m², w 5., 7. i 9. dniu leczenia (co drugi dzień). Produkt leczniczy można również podawać w pojedynczym wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu w dawce 15 mg/kg mc. na cykl leczenia.</p> <p><i>Wlew dotętniczny:</i></p>

³ Na podstawie opinii ekspertów.

5-Fluorouracyl [3–5]	
	<p>5 do 7,5 mg/kg mc. lub 200 do 300 mg/m² na dobę można podawać w ciągłym wlewie dotętniczym trwającym 24 godziny.</p> <p><i>Leczenie podtrzymujące:</i> Leczenie podtrzymujące można rozpocząć bezpośrednio po zakończeniu początkowego cyklu leczenia pod warunkiem, że u pacjenta nie występują istotne objawy toksyczności. Leczenia podtrzymującego nie należy rozpoczynać zanim nie ustąpią toksyczne działania niepożądane.</p> <p>Leczenie można kontynuować podając dawkę 5 do 10 mg/kg mc. lub 200 do 400 mg/m² we wstrzyknięciu dożylnym raz w tygodniu.</p> <p><i>Leczenie skojarzone z napromienianiem:</i> Napromienianie skojarzone z 5-FU jest przydatne w leczeniu niektórych rodzajów zmian przerzutowych w płucach oraz w łagodzeniu bólu spowodowanego guzami nawracającymi i nieoperacyjnymi. Należy zastosować standardową dawkę 5-FU.</p> <p>Leczenie skojarzone z innymi lekami cytostatycznymi: Może być stosowany z innymi lekami cytostatycznymi. W takim przypadku należy zmniejszyć dawkę standardową.</p> <p>Szczególne grupy pacjentów</p> <p>Zaburzenia czynności nerek lub wątroby: U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek lub wątroby zaleca się zachowanie ostrożności, a także konieczne może być zmniejszenie dawki produktu leczniczego.</p> <p><i>DZIECI</i> Fluorouracil Accord nie jest zalecany do stosowania u dzieci ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.</p> <p><i>OSOBY W PODESZŁYM WIEKU</i> Nie jest konieczna zmiana dawkowania.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	5-FU EBEWE: 2008 (FDA) ⁴ 5-FU ACCORD 2007 (FDA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	URPL: Fluorouracil Ebewe – data pierwszego pozwolenia – 28.10.1999, data przedłużenia pozwolenia 6.11.2007 r. Fluorouracil Accord 24.03.2010
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Po podaniu dożylnym fluorouracyl ulega dystrybucji do wszystkich tkanek i w ciągu 3 godzin eliminowany jest z krwi krążącej. Po przemianie do nukleotydu, wychwytywany jest preferencyjnie przez komórki szybko dzielące się i komórki guza. Fluorouracyl łatwo przenika do płynu mózgowo-rdzeniowego i tkanki mózgowej.</p> <p>Po podaniu dożylnym okres półtrwania w osoczu wynosi około 16 minut i zależy od wielkości dawki. Po podaniu dożylnym pojedynczej dawki fluorouracylu około 15% dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej w ciągu 6 godzin; z czego ponad 90% w ciągu pierwszej godziny. Pozostała część metabolizowana jest</p>

5-Fluorouracyl [3–5]

	głównie w wątrobie do nieaktywnych metabolitów, w sposób typowy dla uracylu. Zaburzenia wątroby mogą prowadzić do spowolnienia metabolizmu fluorouracylu; niezbędna może być zmiana dawkowania.
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	<p>Nadwrażliwość na fluorouracyl lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Fluorouracil Accord jest przeciwwskazany do stosowania w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ciężkich zakażeń (np. półpasiec, ospa wietrzna). • U pacjentów w ciężkim stanie ogólnym. • U pacjentów z zahamowaniem czynności szpiku kostnego po radioterapii lub stosowaniu innych leków przeciwnowotworowych. • Leczenia chorób niezłośliwych. <p>5-fluorouracylu (5-FU) nie wolno podawać w skojarzeniu z brywudyną, sorywudyną i jej analogami. Brywudyna, sorywudyna i jej analogi są silnymi inhibitorami enzymu metabolizującego 5-FU - dehydrogenazy dihydropyrymidyny (DPD)</p> <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Zaleca się podawanie produktu leczniczego Fluorouracil Accord wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza specjalisty posiadającego doświadczenie w stosowaniu silnie działających leków przeciwnowotworowych i mającego sprzęt, który pozwoli na regularne kontrolowanie parametrów klinicznych, biochemicznych i hematologicznych w trakcie i po podaniu produktu leczniczego.</p> <p>Leczenie początkowe należy przeprowadzić w szpitalu.</p> <p>Właściwe leczenie produktem leczniczym Fluorouracil Accord zazwyczaj prowadzi do wystąpienia leukopenii, najmniejsza liczba krwinek białych (WBC) najczęściej występuje między 7 a 14 dniem pierwszego cyklu leczenia, a w sporadycznych przypadkach nawet do 20 dnia. Powrót do wartości prawidłowych następuje zwykle w ciągu 30 dni. Zaleca się codzienną kontrolę liczby płytek krwi i WBC. Należy przerwać stosowanie leku, jeśli liczba płytek krwi zmniejszy się poniżej wartości 100 000/mm³, lub WBC poniżej 3500/mm³. Zaleca się umieszczenie pacjenta w izolowanych warunkach w szpitalu i zastosowanie odpowiedniego leczenia profilaktycznego przeciw zakażeniom układowym, jeżeli całkowita liczba WBC jest mniejsza niż 2000/mm³, a zwłaszcza gdy wystąpi granulocytopenia.</p> <p>Należy przerwać stosowanie leku w przypadku wystąpienia pierwszych objawów owrzodzeń jamy ustnej lub objawów niepożądanych ze strony układu pokarmowego, takich jak: zapalenie jamy ustnej, biegunka, krwawienie z przewodu żołądkowo-jelitowego lub jakiegokolwiek innego miejsca. Ze względu na małą różnicę między skuteczną a toksyczną dawką, reakcja terapeutyczna jest mało prawdopodobna bez wystąpienia pewnych objawów toksyczności. Dlatego należy zachować ostrożność w doborze pacjentów i ustalaniu dawkowania.</p> <p>Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu leczniczego Fluorouracil Accord u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby, a także z żółtaczką. Po podaniu produktu leczniczego Fluorouracil Accord zgłoszono wystąpienie pojedynczych przypadków dławicy piersiowej, nieprawidłowości w obrazie EKG oraz rzadko, zawał mięśnia sercowego. Należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z bólem w klatce piersiowej w trakcie cykli leczenia, a także u pacjentów z chorobami serca w wywiadzie.</p> <p>Dehydrogenaza dihydropyrymidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Zgłaszano nasilenie toksyczności fluorouracylu u pacjentów ze zmniejszoną aktywnością i (lub) niedoborem DPD. Jeśli jest to właściwe, zaleca się określenie aktywności enzymu DPD przed zastosowaniem leczenia 5-fluoropyrymidynami.</p> <p>Analogi nukleozydowe, np. brywudyna i sorywudyna, które wpływają na aktywność DPD mogą prowadzić do zwiększenia stężenia fluoropyrymidyn w osoczu i ich toksyczności. Dlatego, należy zastosować odstęp 4-tygodniowy między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i jej pochodnych. W razie pomyłkowego przyjęcia analogów nukleozydowych u pacjentów leczonych fluorouracylem, należy zastosować skuteczne środki mające na celu zmniejszenie</p>

5-Fluorouracyl [3–5]

	<p>toksyczności fluorouracylu. Zaleca się natychmiastową hospitalizację. Należy podjąć wszelkie środki zapobiegające zakażeniom ogólnoustrojowym i odwodnieniu.</p> <p>Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów leczonych 5-fluorouracylem ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich zakażeń, które mogą prowadzić do zgonu. Należy unikać kontaktu z osobami, którym ostatnio podano szczepionki przeciw wirusowi polio.</p> <p>Nie zaleca się długotrwałej ekspozycji na światło słoneczne ze względu na ryzyko wystąpienia wrażliwości na światło.</p> <p>Ostrożnie należy postępować z pacjentami, u których zastosowano napromienianie miednicy dużymi dawkami.</p> <p>Zarówno kobiety w wieku rozrodczym, jak i mężczyźni muszą stosować skuteczną antykoncepcję podczas i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.</p> <p><i>Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji</i></p> <p>Zgłaszano różne produkty lecznicze mogące modulować biochemiczną skuteczność przeciwnowotworową lub toksyczne działanie fluorouracylu. Do powszechnych produktów leczniczych należą: metotreksat, metronidazol, leukoworyna, interferon alfa i allopuryinol.</p> <p>Należy unikać jednoczesnego stosowania fluorouracylu z klozapiną ze względu na zwiększone ryzyko wystąpienia agranulocytozy.</p> <p>Zgłoszono zwiększoną częstość występowania zawału mózgu u pacjentów z rakiem gardła i krtani leczonych 5-fluorouracylem i cisplatyną.</p> <p>U kilku pacjentów z ustabilizowanym leczeniem warfaryną po rozpoczęciu leczenia fluorouracylem zgłoszono znaczne wydłużenie czasu protrombinowego i wskaźnika INR.</p> <p>Enzym dehydrogenaza dihydropyrimidyny (DPD) odgrywa ważną rolę w metabolizmie fluorouracylu. Produkty lecznicze, które wpływają na aktywność DPD, takie jak analogi nukleozydowe brywudyny, sorywudyny i chemicznie zbliżone analogi mogą powodować znaczne zwiększenie stężenia fluorouracylu w osoczu, a w konsekwencji nasilać toksyczność. Należy zastosować 4-tygodniowy odstęp między podaniem fluorouracylu, brywudyny, sorywudyny i jej analogów. Wykazano, że stosowanie cymetydyny zwiększało stężenie fluorouracylu w osoczu, prawdopodobnie w wyniku zmniejszonego metabolizmu wątroby.</p> <p>U pacjentów jednocześnie przyjmujących fenytoinę i 5-fluorouracyl, zgłoszono zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu, co prowadziło do objawów toksyczności fenytoiny.</p> <p>Fluorouracyl nasila działanie innych leków cytostatycznych oraz leczenie napromienianiem .</p> <p>Należy unikać szczepień żywymi szczepionkami u pacjentów z obniżoną odpornością.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Cisplatyna [6–8]

Kod ATC	L01XA01
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Cisplatyna
Postać farmaceutyczna	Roztwór do wstrzykiwań

Cisplatyna [6–8]	
Zarejestrowane wskazania	<p>Chemioterapia skojarzona nowotworów złośliwych jajnika i jądra. Chemioterapia nowotworów złośliwych szyjki macicy, zaawansowanego raka pęcherza moczowego, płaskonabłonkowego raka głowy i szyi, raka płuca.</p>
Dawkowanie zgodnie z ChPL (Cisplatin Ebewe)[7]	<p>Produkt Cisplatin-Ebewe należy rozcieńczyć przed zastosowaniem</p> <p>Rozcieńczony roztwór należy podawać wyłącznie w infuzji dożylniej (patrz niżej). Podczas podawania należy unikać wszelkich urządzeń zawierających aluminium (zestawy do infuzji dożylniej, igły, cewniki, strzykawki), które mogłyby mieć kontakt z cisplatyną.</p> <p><i>Dorośli i dzieci</i></p> <p>Dawki cisplatyny zależą od choroby podstawowej, oczekiwanej reakcji oraz od tego, czy cisplatyna zastosowana będzie w monoterapii, czy będzie składnikiem chemoterapii skojarzonej.</p> <p>Poniższe przykłady dawkowania dotyczą stosowania u dorosłych i u dzieci. W monoterapii zalecane są następujące dwa schematy dawkowania:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pojedyncza dawka od 80 do 100 mg/m² pc., podawana co 3 do 4 tygodni; - dawka 20 mg/m² pc./dobę przez 5 kolejnych dni co 3 do 4 tygodni. <p>Jeśli cisplatyna stosowana jest w chemioterapii skojarzonej, dawkę cisplatyny należy zmniejszyć. Dawka wynosi zazwyczaj co najmniej 20 mg/m² pc., co 3 do 4 tygodnie.</p> <p>Przed rozpoczęciem kolejnego cyklu leczenia należy zapoznać się z ostrzeżeniami i środkami ostrożności wymienionymi w punkcie 4.4.</p> <p>U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub zahamowaną czynnością szpiku kostnego dawkę należy odpowiednio zmniejszyć.</p> <p>Roztwór cisplatyny przygotowany zgodnie z instrukcją należy podawać w infuzji dożylniej przez 6 do 8 godzin.</p> <p>Konieczne jest utrzymywanie odpowiedniego nawodnienia w okresie od 2 do 12 godzin przed podaniem, przez co najmniej 6 godzin po podaniu cisplatyny. Nawodnienie jest niezbędne w celu wywołania wystarczającej diurezy w czasie i po zastosowaniu cisplatyny. Można to uzyskać, podając w infuzji dożylniej jeden z poniższych roztworów:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,9% roztwór chlorku sodu, - 0,9% roztwór chlorku sodu z 5% roztworem glukozy (1:1). <p>Nawodnienie przed zastosowaniem cisplatyny: infuzja dożylna podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.</p> <p><i>Nawodnienie po zakończeniu podawania cisplatyny:</i> infuzja dożylna następnych 2 litrów podawana z szybkością 100 do 200 ml/godzinę przez 6 do 12 godzin.</p> <p>Jeśli wydalanie moczu po nawodnieniu jest mniejsze niż 100 do 200 ml/godzinę, konieczne może być zastosowanie wymuszonej diurezy. Wymuszoną diurezę można wywołać przez dożylnie podanie 37,5 g mannitolu w postaci 10% roztworu (375 ml 10% roztworu mannitolu) lub przez podanie leku moczopędnego, jeśli czynność nerek jest prawidłowa. Podanie mannitolu lub leku moczopędnego konieczne jest również wtedy, gdy podawana dawka cisplatyny jest większa niż 60 mg/m² pc.</p> <p>W celu zapewnienia wydalania odpowiednich ilości moczu pacjent powinien wypijać duże ilości płynów w czasie 24 godzin po zakończeniu infuzji cisplatyny.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	1978 (FDA)
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	<p>URPL:</p> <p>Cisplatinum Accord – pozwolenie 17743 – 2011-01-20</p> <p>Cisplatin Teva– Pozwolenie nr: 15852 – 30.07.2009 r./ 21.12.2010 r.</p> <p>Cisplatin Ebewe – Pozwolenie nr: 19903 – 2012-03-19</p>

Cisplatyna [6–8]

<p>Informacje dotyczące mechanizmu działania[9]</p>	<p>Nieorganiczny związek platyny wykazujący właściwości podobne do dwufunkcyjnych leków alkilujących. Działa niezależnie od fazy cyklu komórkowego. Hamuje syntezę DNA, tworząc wewnątrz- i międzylańcuchowe połączenia w DNA; w mniejszym stopniu wpływa na syntezę mRNA i białek. Działanie przeciwnowotworowe wykazuje wyłącznie forma cis. Cisplatyna wykazuje także działanie immunosupresyjne, uwrażliwiające na napromienianie i przeciwbakteryjne. Po podaniu i.v. cisplatyna ulega szybkiej dystrybucji do wszystkich tkanek, stężenia platyny są największe w wątrobie, gruczole krokowym, nerkach, nieco mniejsze w pęcherzu moczowym, mięśniach, jądrach, trzustce i śledzionie. Cisplatyna nie wiąże się z białkami osocza, jednak platyna pochodząca ze związku macierzystego wiąże się w 90% z białkami osocza. t1/2 dystrybucji wynosi 10–60 min, a t1/2 eliminacji – ok. 2–5 dni; 13–17% cisplatyny oraz 10–40% platyny pochodzącej z cisplatyny wydalane jest z moczem.</p>
<p>Przeciwwskazania i ostrzeżenia (ChPL Cisplatin Teva)[6]</p>	<p>Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z obecnymi w wywiadzie reakcjami alergicznymi na lek Cisplatin Teva lub inne związki zawierające platynę, bądź którykolwiek inny składnik produktu leczniczego.</p> <p>Cisplatin Teva jest przeciwwskazany u pacjentów z mielosupresją, z neuropatią wywołaną stosowaniem cisplatyny, u pacjentów odwodnionych (istnieje konieczność nawodnienia pacjenta przed i po podaniu leku w celu uniknięcia poważnych zaburzeń czynności nerek), a także u pacjentów z istniejącymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny <60 ml/min.), bądź zaburzeniami słuchu wynikającymi z nefrotoksyczności lub neurotoksyczności (szczególnie ototoksyczności) produktu leczniczego Cisplatin Teva. Powyższe działania toksyczne mogą mieć charakter kumulacyjny jeżeli tego typu zaburzenia występowały wcześniej.</p> <p><i>Pacjentki przyjmujące cisplatynę nie powinny karmić piersią.</i> Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie szczepionki przeciw żółtej gorączce.</p> <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i> Cisplatyna reaguje z metalicznym aluminium powodując strącenie czarnego osadu platyny. Nie należy stosować zawierających aluminium zestawów infuzyjnych, igieł, cewników oraz strzykawek. Cisplatyna powinna być podawana wyłącznie pod nadzorem wykwalifikowanego lekarza onkologa mającego doświadczenie w podawaniu leków przeciwnowotworowych. Właściwe monitorowanie oraz postępowanie związane ze stosowaniem leku oraz leczeniem powikłań jest możliwe wyłącznie w przypadku postawienia trafnej diagnozy i dostępności wymaganych warunków leczenia. Przed, w trakcie oraz po podaniu cisplatyny należy dokonać oceny następujących parametrów, względnie czynności narządów: - czynność nerek; - czynność wątroby; - czynności krwiotwórcze (liczba erytrocytów, leukocytów i płytek krwi); - stężenia elektrolitów w osoczu (wapń, sód, potas, magnez). Powyższe badania należy powtarzać co tydzień, przez cały okres stosowania cisplatyny. Wielokrotne podawanie cisplatyny musi być wstrzymane do momentu uzyskania prawidłowych wartości poniższych parametrów: - Stężenie kreatyniny w osoczu ≤130 μmol/l lub 1,5 mg/dl; - Stężenie mocznika <25 mg/dl; - Leukocyty >4 000/μl lub >4,0 x 10⁹/l; - Płytki krwi >100 000/μl lub >100 x 10⁹/l; - Audiogram: wynik w prawidłowym zakresie.</p> <p><i>Nefrotoksyczność</i> Cisplatin Teva wywołuje ciężką nefrotoksyczność o charakterze kumulacyjnym. Wydalanie moczu w objętości 100 ml/godz. lub większej zmniejsza działanie nefrotoksyczne cisplatyny. Takie parametry można uzyskać nawadniając pacjenta za pomocą 2 litrów odpowiedniego roztworu dożylnego przed podaniem leku oraz podobne nawodnienie po podaniu cisplatyny (zalecana objętość 2500 ml/m²/24 godz.). Jeżeli intensywne nawadnianie nie wystarczy do utrzymania wymaganej objętości wydalanego moczu, można podać osmotyczne leki moczopędne (np. mannitol). Diureza wymuszona przez nawodnienie bądź</p>

Cisplatyna [6–8]

nawodnienie i zastosowanie odpowiednich środków moczopędnych przed i po podaniu cisplatyny, zmniejsza ryzyko nefrotoksyczności. Hiperurykemia i hiperalbuminemia mogą predysponować do wystąpienia nefrotoksyczności wywołanej stosowaniem cisplatyny.

Neuropatie

Odnotowano przypadki wystąpienia ciężkiej neuropatii.

Tego rodzaju neuropatie mogą mieć charakter nieodwracalny i objawiać się występowaniem parestezji, arefleksji oraz utratą czucia proprioceptywnego i odczuwaniem wibracji. Odnotowano również przypadki utraty funkcji motorycznych. Konieczne jest wykonywanie badań neurologicznych w regularnych odstępach czasowych.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania leku u pacjentów z neuropatią obwodową nie wywołaną stosowaniem cisplatyny.

Ototoksyczność

Do 31% pacjentów przyjmujących pojedynczą dawkę cisplatyny 50 mg/m² wykazywało objawy ototoksyczności, takie jak szumy uszne i (lub) ubytek słuchu w zakresie wysokich częstotliwości (4000- 8000 Hz). W rzadkich przypadkach może wystąpić utrata słuchu w zakresie dźwięków mowy. Działanie ototoksyczne może być nasilone u dzieci przyjmujących cisplatynę. Utrata słuchu może być jednostronna lub obustronna, a jej częstość występowania oraz nasilenie wzrastają w przypadku wielokrotnego podawania leku. Niemniej jednak, w rzadkich przypadkach odnotowano utratę słuchu po podaniu dawki początkowej cisplatyny. Ototoksyczność może ulec nasileniu w przypadku wcześniejszego lub jednoczesnego stosowania napromieniania czaszki i może wykazywać związek ze szczytową wartością stężenia cisplatyny w osoczu. Nie wyjaśniono, czy ototoksyczne działanie cisplatyny ma charakter odwracalny. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz podawaniem kolejnych dawek zalecane jest monitorowanie słuchu za pomocą audiometrii. Odnotowano również przypadki toksyczności wobec narządu przedsiorkowego. Przed rozpoczęciem leczenia cisplatyną oraz w każdym przypadku rozpoczęcia kolejnego cyklu leczenia, konieczne jest wykonanie audiogramu.

Reakcje alergiczne

Podobnie jak podczas stosowania innych produktów zawierających platynę, w większości przypadków mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, pojawiające się najczęściej w trakcie wlewu i wymagające przerwania wlewu oraz zastosowania odpowiedniego leczenia objawowego. Reakcje krzyżowe, w niektórych przypadkach śmiertelne, odnotowywano w przypadku stosowania wszystkich związków platyny.

Odnotowano reakcje anafilaktoidalne wywołane stosowaniem cisplatyny.

Postępowanie w przypadku wystąpienia takich reakcji może obejmować podanie leków przeciwhistaminowych, adrenaliny i (lub) glikokortykosteroidów.

Czynność wątroby i morfologia krwi. Konieczne jest monitorowanie morfologii krwi oraz czynności wątroby w regularnych odstępach czasowych.

Działanie rakotwórcze

W rzadkich przypadkach odnotowywano u ludzi występowanie ostrej białaczki związane ze stosowaniem leku Cisplatin Teva, któremu zwykle towarzyszyły inne czynniki wywołujące białaczkę. Cisplatin Teva wykazuje działanie mutagenne u bakterii i wywołuje aberracje chromosomowe w kulturach komórek zwierzęcych. Działanie rakotwórcze jest możliwe, jednak nie zostało dowiedzione. Cisplatin Teva wykazuje działanie teratogenne oraz toksyczność wobec zarodków u myszy. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia Podczas podawania cisplatyny mogą wystąpić reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Ze względu na możliwość wynaczynienia, zalecane jest ściśle monitorowanie miejsca wlewu pod kątem ewentualnej infiltracji podczas podawania leku. Obecnie nie jest znane swoiste leczenie reakcji wywołanych wynaczynieniem.

Należy zachować szczególną ostrożność podczas leczenia pacjentów z ostrymi zakażeniami bakteryjnymi lub wirusowymi.

Ostrzeżenie

Niniejszy środek cytostatyczny charakteryzuje się toksycznością o większym nasileniu, niż zwykle obserwowana podczas chemioterapii przeciwnowotworowej. Cisplatyna charakteryzuje się potwierdzonym działaniem ototoksycznym, nefrotoksycznym i neurotoksycznym. Toksyczność cisplatyny może ulec

Cisplatyna [6–8]

	<p>wzmocnieniu w przypadku stosowania leku w połączeniu z innymi produktami leczniczymi wykazującymi toksyczność wobec wspomnianych narządów lub układów.</p> <p>Toksyczny wpływ na nerki, o największym nasileniu działania kumulacyjnego, jest ciężki i wymaga szczególnych środków ostrożności dotyczących stosowania.</p> <p>Po podaniu cisplatyny często występują nudności, wymioty i biegunka. U większości pacjentów objawy ustępują po 24 godzinach. Nudności o mniejszym nasileniu oraz anoreksja mogą trwać do siedmiu dni od zastosowania leku. Nudności i wymioty mogą być intensywne i wymagać stosownego leczenia środkami przeciwwymiotnymi.</p> <p>Profilaktyczne podanie środków przeciwwymiotnych może skutecznie łagodzić lub zapobiegać nudnościom i wymiotom.</p> <p>Należy koniecznie uzupełnić płyny utracone wskutek wymiotów i biegunki. Ścisły nadzór podczas stosowania leku jest konieczny również ze względu na ryzyko wystąpienia ototoksyczności, mielosupresji oraz reakcji anafilaktycznych.</p> <p>Potwierdzono mutagenne działanie cisplatyny. Lek może wykazywać również szkodliwy wpływ na płodność. Stwierdzono działanie rakotwórcze innych środków przeciwnowotworowych, co należy wziąć pod uwagę w przypadku długotrwałego stosowania cisplatyny.</p> <p><i>Przygotowanie roztworu do infuzji</i> <i>Ostrzeżenie</i></p> <p>Podobnie jak w przypadku innych produktów o potencjalnej toksyczności, konieczne jest podjęcie środków ostrożności podczas przygotowywania roztworu Cisplatin Teva. Możliwe jest uszkodzenie skóry w wyniku przypadkowej ekspozycji na produkt. Zalecane jest używanie rękawiczek. W wypadku kontaktu roztworu cisplatyny (Cisplatin Teva) ze skórą lub błonami śluzowymi, należy intensywnie przemyć skórę lub błony śluzowe wodą z mydłem.</p> <p>Zalecane jest stosowanie się do odpowiednich procedur dotyczących używania cytostatyków i ich usuwania.</p> <p>Przed podaniem produktu leczniczego pacjentowi, należy skontrolować roztwór pod kątem przejrzystości oraz braku zanieczyszczeń.</p> <p>Produkt leczniczy zawiera 3,5 mg sodu w 1 ml roztworu do wstrzykiwań lub wlewów. Należy to wziąć pod uwagę w przypadku podawania leku pacjentom stosującym dietę z kontrolowaną zawartością sodu.</p>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Oksaliplatyna [10–14]

Kod ATC	L01XA03
Grupa farmakoterapeutyczna	inne leki przeciwnowotworowe, związki platyny
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	oksaliplatyna
Postać farmaceutyczna	Koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zarejestrowane wskazania	<p>Oksaliplatyna stosowana w skojarzeniu z 5-fluorouracylem (5-FU) i kwasem folinowym (ang. folinic acid – FA) wskazana jest do:</p> <ul style="list-style-type: none"> leczenia wspomagającego raka okrężnicy w stadium III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego; leczenia raka jelita grubego z przerzutami.
Dawkowanie zgodnie z ChPL	<p>Roztwory środków cytotoksycznych przeznaczone do wstrzykiwań lub wlewów muszą być przygotowywane przez odpowiednio przeszkolony personel, posiadający wiedzę o stosowanych produktach leczniczych, w warunkach zapewniających czystość produktu leczniczego, ochronę środowiska, a przede wszystkim bezpieczeństwo osób przygotowujących produkty cytotoksyczne, zgodnie z zasadami obowiązującymi w szpitalu. Wymaga to przygotowania miejsca, przeznaczonego wyłącznie do tego celu. W wyznaczonym miejscu nie wolno palić tytoniu, jeść ani pić (szczegółowe informacje..</p>

Oksaliplatyna [10–14]**DO STOSOWANIA WYŁĄCZNIE U DOROSŁYCH**

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym wynosi 85 mg/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie, w 12 cyklach (6 miesięcy).

Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka jelita grubego z przerzutami wynosi 85 g/m² pc. dożylnie, co 2 tygodnie.

Podawaną dawkę należy dostosować w zależności od tolerancji pacjenta na produkt.

Oksaliplatynę należy zawsze podawać przed fluoropirymidynami, tzn. 5-fluorouracyłem

Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylnej trwającej od 2 do 6 godzin, przygotowanej w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (50 mg/ml) tak, aby uzyskać stężenie od 0,2 mg/ml do 0,7 mg/ml. Stężenie 0,7 mg/ml jest największym stężeniem stosowanym w praktyce klinicznej dla dawki oksaliplatyny 85 mg/m² pc.

Oksaliplatynę stosowano głównie w schematach chemioterapii skojarzonej z ciągłą infuzją 5-FU. W schematach z podawaniem 5-fluorouracylu co dwa tygodnie stosowano połączenie bolusa i infuzji ciągłej.

*Szczególne grupy pacjentów:**Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek*

Nie badano stosowania oksaliplatyny u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek leczenie można rozpocząć od zwykle zalecanej dawki.

U pacjentów z lekkimi zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

W badaniu I fazy z udziałem pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby różnego stopnia okazało się, że częstość i nasilenie zaburzeń wątroby i dróg żółciowych były związane z postępującą chorobą i zmianami wyników badań czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. W trakcie badań klinicznych nie dostosowywano w sposób szczególny dawki u pacjentów z nieprawidłowymi wynikami badań czynnościowych wątroby.

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie obserwowano nasilenia ciężkiego działania toksycznego podczas stosowania oksaliplatyny w monoterapii lub w skojarzeniu z 5-FU u pacjentów w wieku powyżej 65 lat. W związku z tym szczególne dostosowanie dawki u pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Brak istotnych zaleceń dotyczących stosowania oksaliplatyny u dzieci. Nie ustalono skuteczności oksaliplatyny w monoterapii guzów litych u dzieci i młodzieży.

Sposób podawania

Oksaliplatynę podaje się w infuzji dożylnej.

Podawanie oksaliplatyny nie wymaga dodatkowego nawodnienia pacjenta.

Koncentrat oksaliplatyny rozcieńczony w 250 do 500 ml 5% roztworu glukozy do infuzji (w celu otrzymania stężenia nie mniejszego niż 0,2 mg/ml) podaje się przez 2 do 6 godzin przez centralne wkłucie dożylne lub do żyły obwodowej. Infuzję oksaliplatyny podaje się zawsze przed podaniem 5-fluorouracylu.

W razie wynacznienia należy natychmiast przerwać podawanie.

Oksaliplatyna [10–14]

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	FDA ⁵ : Oxaliplatin Ebewe 07.08.2009 Oxaliplatin Hospira 07.08.2009
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	Oxaliplatin Kabi 07.08.2009 Oxaliplatin Teva 07.08.2009 URPL: Oxaliplatin Ebewe – Pozwolenie nr 12614 – 17.01.2007 r. Oxaliplatin Kabi – Pozwolenie nr: 17086 – 16.11.2010 Oxaliplatin Teva – Pozwolenie nr: 14292 – 20.12.2007 Oxaliplatin Accord – pozwolenie nr 17070 – 20.07.2010
Informacje dotyczące mechanizmu działania	<p>Oksaliplatyna jest substancją czynną o działaniu przeciwnowotworowym z nowej grupy związków platyny, w których atom platyny tworzy kompleks z 1,2-diaminocykloheksanem („DACH”) i grupą szczawianową.</p> <p>Oksaliplatyna jest pojedynczym enancjomerem, cis-[szczawiano-(trans-1-1,2-DACH) platyną].</p> <p>Oksaliplatyna ma szeroki zakres zarówno działania cytotoksycznego in vitro, jak i działania przeciwnowotworowego in vivo w różnych układach modelowych guzów, w tym modelach raka jelita grubego u ludzi. Oksaliplatyna wykazuje również aktywność in vitro i in vivo w różnych modelach opornych na cisplatinę.</p> <p>Podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-fluorouracylem obserwowano synergiczne działanie cytotoksyczne zarówno in vitro, jak i in vivo.</p> <p>Wprawdzie mechanizm działania oksaliplatyny nie został całkowicie wyjaśniony, ale badania wykazały, że pochodne uwodnione, powstałe w wyniku metabolizmu oksaliplatyny, oddziałują z DNA, tworząc wiązania krzyżowe zarówno pomiędzy, jak i wewnątrz łańcuchów. Powoduje to przerwanie syntezy DNA, którego wynikiem jest działanie cytotoksyczne i przeciwnowotworowe.</p> <p>Skuteczność oksaliplatyny opisywano w trzech badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z rakiem jelita grubego z przerzutami, którym podawano oksaliplatinę (w dawce 85 mg/m² pc. co dwa tygodnie) w skojarzeniu z 5-fluorouracylem/kwasem folinowym (5-FU/FA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • W badaniu porównawczym III fazy (de Gramont, A. i wsp., 2000), składającym się z 2 ramion chemioterapii, oksaliplatinę stosowano jako lek pierwszego rzutu. Czterystu dwudziestu pacjentów przydzielono losowo albo do grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=210), albo otrzymującej oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=210). • W badaniu porównawczym III fazy (Rothenberg, M.L. i wsp., 2003) z udziałem pacjentów leczonych uprzednio bez powodzenia irynotekaniem (CPT-11) z 5-FU/FA, 821 pacjentów zostało losowo przydzielonych do trzech grup (ramion) chemioterapii: grupy otrzymującej tylko 5-FU/FA (LV5FU2, n=275), grupy otrzymującej oksaliplatinę w monoterapii (n=275) lub oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=271). • Wreszcie, w badaniu II fazy bez grupy kontrolnej (André, T. i wsp., 1999) pacjenci oporni na leczenie samym 5-FU/FA otrzymywali oksaliplatinę w skojarzeniu z 5-FU/FA (FOLFOX4, n=57).

Oksaliplatyna [10–14]

Przeciwwskazania i ostrzeżenia	<p>Stosowanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane u następujących pacjentów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • z rozpoznaną nadwrażliwością na oksaliplatynę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, • karmiących piersią, • z zahamowaną czynnością szpiku kostnego przed rozpoczęciem pierwszego cyklu leczenia (wykazaną na podstawie wyjściowej liczby neutrofilów $<2 \times 10^9/l$ i (lub) liczby płytek $<100 \times 10^9/l$), • z obwodową neuropatią czuciową z zaburzeniem czynnościowym, występującą przed pierwszym cyklem leczenia, • z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny mniejszy niż 30 ml/min). <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Oksaliplatynę należy stosować wyłącznie w specjalistycznych oddziałach onkologicznych i podawać pod nadzorem doświadczonego onkologa.</p> <p>Ze względu na ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, podawanie leku należy rozważyć tylko po odpowiedniej ocenie stosunku korzyści do ryzyka dla danego pacjenta.</p> <p>W takich przypadkach należy ściśle kontrolować czynność nerek i dostosować dawkę w zależności od działań toksycznych.</p> <p>Pacjentów z reakcją alergiczną na związki platyny w wywiadzie należy obserwować, czy nie występują u nich objawy nadwrażliwości. W razie wystąpienia reakcji rzekomoanafilaktycznej na oksaliplatynę, infuzję należy natychmiast przerwać i zastosować odpowiednie leczenie objawowe. Ponowne podanie oksaliplatyny jest przeciwwskazane.</p> <p>W razie wynacznienia roztworu oksaliplatyny infuzję trzeba natychmiast przerwać i rozpocząć zwykle stosowane, miejscowe leczenie objawowe.</p> <p>Należy ściśle monitorować objawy toksycznego działania oksaliplatyny na układ nerwowy, zwłaszcza podczas jednoczesnego podawania innych produktów leczniczych o swoistym działaniu neurotoksycznym. Przed każdym podaniem leku należy wykonać badanie neurologiczne, a następnie okresowo je powtarzać.</p> <p>U pacjentów, u których wystąpią ostre zaburzenia czucia w krtani i gardle w trakcie 2-godzinnej infuzji lub w ciągu kilku godzin po jej zakończeniu, następną infuzję oksaliplatyny należy wydłużyć do 6 godzin.</p> <p>Jeśli wystąpią objawy neurologiczne (parestezje, zaburzenia czucia), zaleca się następujące dostosowanie dawki z uwzględnieniem czasu trwania i nasilenia objawów:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli objawy utrzymują się dłużej niż siedem dni i są uciążliwe, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym). • Jeśli parestezje bez upośledzenia czynnościowego utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, następną dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m² pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m² pc. (w leczeniu wspomagającym). • Jeśli parestezje z upośledzeniem czynnościowym utrzymują się do następnego cyklu chemioterapii, oksaliplatynę należy odstawić. • Jeśli wymienione objawy ustępują po przerwaniu stosowania oksaliplatyny, można rozważyć wznowienie leczenia. <p>Pacjentów należy poinformować o możliwości utrzymywania się objawów obwodowej neuropatii czuciowej po zakończeniu leczenia. Zlokalizowane umiarkowane parestezje lub parestezje zaburzające czynności pacjenta mogą utrzymywać się nawet do 3 lat po zakończeniu stosowania oksaliplatyny w leczeniu wspomagającym.</p>
---------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Oksaliplatyna [10–14]

Toksyczne działanie na przewód pokarmowy, objawiające się nudnościami i wymiotami, daje podstawę do zapobiegawczego i (lub) leczniczego zastosowania leków przeciwwymiotnych.

Ciężka biegunka i (lub) wymioty, zwłaszcza podczas stosowania oksaliplatyny w skojarzeniu z 5-FU, mogą spowodować odwodnienie, porażenną lub mechaniczną niedrożność jelit, hipokaliemię, kwasicę metaboliczną i zaburzenia czynności nerek.

W razie toksycznego działania na krew i układ krwiotwórczy (liczba neutrofilów $<1,5 \times 10^9/l$ lub liczba płytek $<50 \times 10^9/l$), następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu powrotu parametrów hematologicznych do akceptowalnych wartości. Przed rozpoczęciem leczenia oraz przed każdym kolejnym cyklem chemioterapii należy wykonać pełną morfologię krwi z rozmazem.

Pacjenci muszą być odpowiednio poinformowani o ryzyku biegunki i (lub) wymiotów, zapalenia błon śluzowych i (lub) zapalenia jamy ustnej oraz neutropenii po podaniu oksaliplatyny i 5-fluorouracylu, aby mogli pilnie skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu podjęcia odpowiedniego leczenia.

Jeśli wystąpi zapalenie błon śluzowych i (lub) zapalenie jamy ustnej z neutropenią lub bez neutropenii, następny cykl chemioterapii należy opóźnić do czasu poprawy stanu błon śluzowych/jamy ustnej (do stopnia 1 lub poniżej) i (lub) zwiększenia liczby neutrofilów do $\geq 1,5 \times 10^9/l$.

Podczas leczenia skojarzonego oksaliplatyną z 5-fluorouracylem (z kwasem folinowym lub bez kwasu folinowego), należy zastosować standardowe zasady dostosowania dawek w zależności od objawów toksycznego działania 5-fluorouracylu.

Jeśli wystąpi biegunka 4. stopnia, neutropenia stopnia 3.–4. (liczba neutrofilów $<1,0 \times 10^9/l$), trombocytopenia stopnia 3.–4. (liczba płytek $<50 \times 10^9/l$), dawkę oksaliplatyny należy zmniejszyć z 85 do 65 mg/m^2 pc. (w razie przerzutów) lub do 75 mg/m^2 pc. (w leczeniu wspomagającym). Należy ponadto zmniejszyć, zgodnie z wymaganiami, dawkę 5-FU.

W razie niewyjaśnionych objawów ze strony układu oddechowego, takich jak suchy kaszel, duszność, trzeszczenia lub nacieki płucne widoczne w badaniu radiologicznym, stosowanie oksaliplatyny należy przerwać do czasu wykluczenia śródmiąższowej choroby płuc w dokładniejszych badaniach układu oddechowego

W razie nieprawidłowych wyników badań czynności wątroby lub nadciśnienia wrotnego, które niekoniecznie wynikają z obecności przerzutów w wątrobie, należy brać pod uwagę możliwość bardzo rzadkich przypadków polekowych zaburzeń naczyń wątrobowych.

W badaniach nieklinicznych obserwowano genotoksyczne działanie oksaliplatyny. Dlatego mężczyznom leczonym oksaliplatyną nie zaleca się poczęcia dziecka w trakcie leczenia i przez 6 miesięcy po jego zakończeniu. Powinni oni również uzyskać poradę dotyczącą przechowywania nasienia przed leczeniem, gdyż oksaliplatyna może hamować płodność, niekiedy w sposób nieodwracalny.

Kobiety nie powinny zachodzić w ciążę podczas leczenia oksaliplatyną i powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Działanie immunosupresyjne/zwiększona wrażliwość na zakażenia: Podanie żywych lub żywych atenuowanych szczepionek pacjentom z upośledzeniem odporności na skutek działania leków cytotoksycznych, w tym oksaliplatyny, może być przyczyną zakażeń ciężkich lub zakończonych zgonem. Nie należy stosować żywych szczepionek u pacjentów otrzymujących oksaliplatynę. Dozwolone jest podawanie szczepionek zawierających zabite lub inaktywowane drobnoustroje, jednak odpowiedź organizmu na takie szczepienia może być osłabiona.

Dotychczas brak dostępnych danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania oksaliplatyny u kobiet w ciąży.

Paklitaksel [15–20]

Kod ATC	L01CD01
Grupa farmakoterapeutyczna	alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksoidy
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Paklitaksel
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji
Zarejestrowane wskazania	<p><i>Rak jajnika</i> W monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z cisplatyną u chorych z zaawansowaną postacią raka jajnika. Chemioterapia pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną w przypadkach zaawansowanego raka jajnika lub u chorych z resztkowym nowotworem (>1 cm), po wcześniejszej laparotomii. Leczenie drugiego rzutu u chorych z przerzutami po niepowodzeniu standardowego leczenia schematami zawierającymi platynę.</p> <p><i>Rak piersi</i> Początkowe leczenie miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami, zarówno w skojarzeniu z antracyklinami u chorych, u których można zastosować leczenie antracyklinami lub w skojarzeniu z trastuzumabem u pacjentek ze zwiększoną ekspresją receptora HER-2 na poziomie 3+ oznaczonym metodą immunohistochemiczną, u których leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.</p> <p><i>W monoterapii w leczeniu postaci raka piersi z przerzutami u chorych, u których leczenie antracyklinami okazało się nieskuteczne lub u chorych, u których standardowe leczenie antracyklinami nie jest odpowiednie.</i> W leczeniu uzupełniającym (adjuwantowym) raka piersi u chorych z zajęтыми węzłami chłonnymi i nowotworem niewykazującym ekspresji receptorów estrogenowych i progesteronowych, podawany sekwencyjnie według schematu zawierającego 4 cykle AC (antracyklina i cyklofosfamid) i 4 cykle leczenia paklitakselem, po standardowej terapii wielolekowej AC.</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang.NSCLC)</i> Leczenie pierwszego rzutu w skojarzeniu z cisplatyną u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do zabiegu chirurgicznego i (lub) radioterapii.</p> <p><i>Mięsak Kaposiego (MK) związany z AIDS</i> W leczeniu mięsaka Kaposiego u chorych z AIDS, u których leczenie antracyklinami liposomalnymi okazało się nieskuteczne. Nieliczne dane potwierdzają skuteczność leku w tym wskazaniu.</p>
Dawkowanie zgodnie z ChPL [19]	<p><i>Leczenie raka jajnika z zastosowaniem paklitakselu jako leku pierwszego rzutu</i> Zaleca się podawanie paklitakselu w skojarzeniu z cisplatyną, chociaż trwają badania również innych schematów dawkowania. W zależności od czasu trwania wlewu dożylnego, zaleca się dwa sposoby dawkowania: 175 mg/m² pc. paklitakselu podawany dożylnie w ciągu 3 godzin, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych kursach leczenia lub 135 mg/m² pc. paklitakselu podawany we wlewie dożylnym w ciągu 24 godzin, a następnie cisplatyna w dawce 75 mg/m² pc., z zachowaniem trzytygodniowej przerwy w kolejnych kursach leczenia.</p> <p><i>Rak jajnika – leczenie drugiego rzutu</i> Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.</p> <p><i>Rak piersi – leczenie pierwszego rzutu</i> Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m²) należy podawać 24 godziny po niej. Zalecana dawka paklitakselu wynosi 220 mg/m². Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie. Paklitaksel stosowany w skojarzeniu z trastuzumabem - zalecana dawka</p>

Paklitaksel [15–20]

	<p>paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym. Wlew można podać następnego dnia po pierwszej dawce trastuzumabu lub zaraz po kolejnych jego dawkach, jeżeli poprzednia dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.</p> <p><i>Rak piersi - leczenie drugiego rzutu</i></p> <p>Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym. Odstęp między kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.</p> <p>Kolejne dawki produktu powinny być uzależnione od tolerancji chorego na leczenie.</p> <p><i>Rak piersi - leczenie uzupełniające</i></p> <p>Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym, po podaniu schematu AC zawierającego doksorubicynę i cyklofosfamid. Odstęp między 4-ma kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.</p> <p>Kolejne dawki produktu powinny być uzależnione od tolerancji chorego na leczenie.</p> <p><i>Niedrobnokomórkowy rak płuca</i></p> <p>Zalecana dawka paklitakselu wynosi 175 mg/m². Produkt należy podawać w 3-godzinym wlewie dożylnym z następczym podaniem cisplatyny. Odstęp pomiędzy kolejnymi kursami leczenia powinien wynosić 3 tygodnie.</p> <p><i>Mięsak Kaposiego związany z AIDS</i></p> <p>Zalecana dawka wynosi 100 mg/m² pc. podawana we wlewie dożylnym trwającym 3 godziny, z zachowaniem 2-tygodniowej przerwy między kolejnymi kursami leczenia.</p> <p>Nie należy podawać kolejnego kursu leczenia, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1,5 \times 10^9/l$, a liczba krwinek płytkowych $\geq 100 \times 10^9/l$. U chorych z ciężką neutropenią ($\leq 0,5 \times 10^9$ przez 7 lub więcej dni) oraz u chorych z ciężkimi obwodowymi neuropatiami w kolejnym kursie leczenia należy zmniejszyć dawkę leku o 20%, a u chorych z mięsakiem Kaposiego o 25%.</p> <p>Przygotowanie roztworu do wlewu: przed podaniem należy rozcieńczyć roztwór w warunkach aseptycznych. Produkt można rozcieńczyć 0,9% roztworem soli fizjologicznej, 5% glukozy, mieszaniną 5% glukozy i 0,9% soli fizjologicznej, 5% glukozy w płynie Ringera. Końcowe stężenie roztworu powinno wynosić od 0,3 mg/ml do 1,2 mg/ml. Przygotowany roztwór jest fizycznie i chemicznie stabilny przez 27 godzin w temperaturze pokojowej (do 25°C) oraz naturalnym oświetleniu. Nie należy przechowywać rozcieńczonego roztworu w lodówce. Po przygotowaniu roztwór może być lekko opalizujący. Jest to związane z zastosowaniem rozcieńczalnika.</p> <p>Roztwór powinien być podawany dożylnie z zastosowaniem filtra o średnicy otworów w membranie nie większej niż 0,22 µm. Taki rozmiar filtra gwarantuje zachowanie aktywności paklitakselu.</p> <p><i>Stosowanie u dzieci i młodzieży</i></p> <p>Paklitaksel nie jest zalecany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat z powodu braku danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	EMA: Abraxane 11/01/2008
Data wydania pierwszego	FDA ⁶ :

Paklitaksel [15–20]

<p>pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce</p>	<p>Taxol – December 29, 1992 Paclitaxel Teva – 25/01/ 2002 Paclitaxel Hospira –08/05/2002 Paclitaxel Accord – wycofany Paclitaxel Kabi –27/11/ 2006 Abraxane – 07/01/2005</p> <p>URPL: Paclitaxel Accord – pozwolenie 17905– 24.02.2011 Paclitaxel – Hospira – pozwolenie 11397– 31.03.2005/2011-10-17 Paclitaxel Teva– Pozwolenie nr: 10606 Paclitaxel Ebewe – Pozwolenie nr: 19903 – 2012-03-19 Paclitaxel Kabi – brak informacji w ChPL Sindaxel – Pozwolenie nr 9760 – 16/01/2003</p>
<p>Informacje dotyczące mechanizmu działania [20]</p>	<p>Pochodna substancji otrzymanej z kory cisu (<i>Taxus brevifolia</i>). Paklitaksel sprzyja tworzeniu się mikrotubuli z dimerów tubuliny i stabilizuje mikrotubule poprzez zapobieganie depolimeryzacji. Powoduje to zahamowanie niezbędnej dla mitozy i interfazy reorganizacji siatki mikrotubuli. Dodatkowo lek prowadzi do nieprawidłowego układu „wiązek” mikrotubuli w trakcie cyklu komórkowego oraz wielu gwiazd mikrotubularnych w trakcie mitozy. Zatrzymuje podział komórki na granicy meta- i anafazy, indukuje apoptozę. Po podaniu i.v. paklitaksel w 89–98% się wiąże z białkami osocza. Ulega dystrybucji do przestrzeni pozanaczyniowej i silnie się wiąże z tkankami. Farmakokinetyka jest nieliniowa, zwiększenie dawki o 30% powoduje zwiększenie c_{max} i AUC odpowiednio o 75% i 81%. Paklitaksel nie ulega kumulacji. Wykazuje dwufazowe lub trójfazowe zmniejszenie stężenia w osoczu. $t_{1/2}$ w fazie eliminacji wynosi 3–52,7 h. Paklitaksel metabolizowany jest głównie w wątrobie z udziałem cytochromu P-450; głównymi metabolitami są pochodne hydroksylowane. Paklitaksel wydalany jest głównie z żółcią, częściowo również z moczem w postaci niezmienionej. Wpływ zaburzeń czynności nerek i wątroby na wydalanie paklitakselu jest nieznan.</p>
<p>Przeciwwskazania i ostrzeżenia</p>	<p>Nadwrażliwość na paklitaksel lub którąkolwiek substancję pomocniczą, szczególnie na polioksyetylenowany olej rycynowy (Cremophor EL)</p> <p>Paklitaksel nie powinien być stosowany u pacjentów z początkową liczbą granulocytów obojętnochłonnych poniżej 1500/mm³ (u pacjentów z mięsakiem Kaposiego poniżej 1000/mm³).</p> <p>Paklitaksel jest przeciwwskazany w okresie karmienia piersią.</p> <p>U pacjentów z mięsakiem Kaposiego, paklitaksel jest także przeciwwskazany w przypadku jednocześnie występujących, poważnych i niepoddających się leczeniu zakażeń.</p> <p><i>Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania</i></p> <p>Produkt powinien być podawany pod ścisłym nadzorem lekarza doświadczonego w podawaniu produktów z grupy chemioterapeutyków przeciwnowotworowych. Ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich reakcji nadwrażliwości powinien być zapewniony dostęp do odpowiedniego sprzętu pomocniczego i leków.</p> <p>Mając na uwadze możliwość wynaczynienia podczas podawania leku, wskazane jest ściśle monitorowanie miejsca infuzji w kierunku możliwego wydostania się leku poza naczynie.</p> <p>Przed podaniem produktu pacjenci powinni otrzymać właściwą premedykację składającą się z glikokortykosteroidów, leków przeciwhistaminowych i antagonistów receptora H₂.</p> <p>W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną, paklitaksel należy podawać przed cisplatyną.</p> <p>U 1% chorych, mimo stosowania właściwej premedykacji, wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości charakteryzujące się dusznością, obniżeniem ciśnienia tętniczego, które wymaga leczenia, obrzękiem naczynioruchowym i uogólnioną pokrzywką. Reakcje tego typu są prawdopodobnie związane z uwalnianiem histaminy. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje nadwrażliwości należy natychmiast przerwać wlew z paklitakselem, rozpocząć leczenie objawowe oraz nie należy podawać ponownie produktu.</p>

Paklitaksel [15–20]

Reakcje uczuleniowe są prawdopodobnie mogą być wywołane przez substancje pomocnicze.

Zahamowanie czynności szpiku kostnego (głównie neutropenia), jest objawem toksyczności produktu ograniczającym dawkę. Podczas leczenia paklitaksellem należy regularnie wykonywać badanie pełnej morfologii krwi obwodowej. Nie należy ponownie podawać produktu, jeśli liczba granulocytów obojętnochłonnych wynosi $\geq 1500/\text{mm}^3$ ($\geq 1000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego) i liczba płytek $\geq 100000/\text{mm}^3$ ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$ u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego). W badaniach klinicznych u pacjentów z mięśniakiem Kaposiego większość chorych otrzymywała czynnik stymulujący wzrost granulocytów (G-CSF).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby mogą być narażeni na zwiększone ryzyko działania toksycznego, zwłaszcza zahamowanie czynności szpiku kostnego 3. do 4. stopnia. Brak dowodów na to, że toksyczność paklitakselu nasila się u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby, którym podawano paklitaksel w 3-godzinym wlewie dożylnym. Jeśli paklitaksel jest podawany w dłuższym wlewie dożylnym, u pacjentów z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby może wystąpić nasilenie zahamowania czynności szpiku kostnego. Należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występuje ciężkie zahamowanie czynności krwiotwórczej szpiku kostnego. Brak wystarczających danych w celu zalecenia zmiany dawkowania leku u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby.

Brak dostępnych danych dotyczących pacjentów z początkową ciężką cholestazą. Nie wolno stosować leczenia paklitaksellem u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rzadko opisywano ciężkie zaburzenia przewodzenia w obrębie układu przewodzącego mięśnia sercowego po podaniu paklitakselu w monoterapii. Jeśli u pacjenta dojdzie do znacznych zaburzeń przewodzenia podczas podawania paklitakselu, należy rozpocząć odpowiednie leczenie oraz w sposób ciągły monitorowanie czynności serca podczas kolejnych kursów leczenia.

Podczas podawania paklitakselu obserwowano niedociśnienie tętnicze, nadciśnienie tętnicze i bradykardię - zwykle bezobjawowe i niewymagające leczenia. Podczas pierwszej godziny podawania paklitakselu zaleca się częste monitorowanie czynności życiowych.

Ciężkie zaburzenia czynności układu sercowo-naczyniowego obserwowano częściej u chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, niż u chorych z rakiem piersi lub rakiem jajnika. Opisano pojedynczy przypadek niewydolności serca spowodowany podaniem paklitakselu u pacjenta włączonego do badania klinicznego oceniającego skuteczność produktu u chorych z mięśniakiem Kaposiego związanym z AIDS.

W przypadku stosowania paklitakselu w skojarzeniu z doksorubicyną lub trastuzumabem w początkowym leczeniu raka piersi z przerzutami, należy monitorować czynność serca. Planując chemioterapię z użyciem paklitakselu, pacjenta należy poddać podstawowym badaniom kardiologicznym - zebrać wywiad, przeprowadzić badanie fizykalne, EKG, badanie echokardiograficzne serca i (lub) scyntyografię serca obrazowaniem MUGA (ang. Multiple Gated Acquisition scan). Należy także monitorować czynność serca podczas leczenia (np. co trzy miesiące). Monitorowanie może pomóc w identyfikacji pacjentów, u których rozwija się zaburzenie czynności serca a lekarz prowadzący powinien dokładnie ocenić dawkę skumulowaną (mg/m^2) podanej antracykliny, przed podjęciem decyzji dotyczącej częstości oceny czynności komór serca. Jeśli wyniki badań czynnościowych serca wykazują pogorszenie czynności serca, nawet bezobjawowe, lekarz powinien uważnie ocenić korzyści kliniczne wynikające z dalszego leczenia w aspekcie możliwego uszkodzenia serca, w tym nieodwracalnego. Jeśli leczenie jest kontynuowane, należy częściej monitorować czynność serca (np. co 1-2 kursy leczenia). W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji patrz Charakterystyka Produktu Leczniczego leku Herceptin lub doksorubicyny, pomimo że po podaniu paklitakselu często występuje neuropatia obwodowa, rzadko daje ciężkie objawy. W ciężkich przypadkach, zaleca się zmniejszenie dawki paklitakselu w kolejnych kursach leczenia o 20% (u chorych z mięśniakiem Kaposiego - o 25%). W leczeniu pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca i w leczeniu pierwszego rzutu pacjentek z rakiem jajnika, stosowanie paklitakselu w 3-godzinym wlewie dożylnym w skojarzeniu z cisplatyną powodowało zwiększenie częstości występowania objawów ciężkiego działania neurotoksycznego w porównaniu do

Paklitaksel [15–20]

	<p>stosowania paklitakselu i cyklofosfamidu w monoterapii, a następnie leczeniu cisplatiną.</p> <p>Należy zachować szczególną ostrożność, aby unikać dotętniczego podania paklitakselu, ponieważ w badaniach tolerancji miejscowej przeprowadzonych na zwierzętach po podaniu dotętnicznym stwierdzano ciężkie odczyny tkankowe.</p> <p>Paklitaksel, w skojarzeniu z napromienianiem tkanki płucnej, niezależnie od kolejności zastosowania, może przyczynić się do wystąpienia śródmiąższowego zapalenia płuc.</p> <p>Przypadki występowania rzekomobłoniastego zapalenia jelit zgłaszano rzadko, w tym również u pacjentów, którzy nie byli jednocześnie poddani leczeniu antybiotykami. Taką reakcję należy rozważyć w diagnostyce różnicowej przypadków ciężkiej lub przewlekłej biegunki występującej w trakcie leczenia lub bezpośrednio po leczeniu paklitaksellem.</p> <p>U pacjentów z mięsakiem Kaposiego rzadko dochodzi do ciężkiego zapalenia błon śluzowych. Jeśli wystąpi ciężka reakcja, należy zmniejszyć dawkę paklitakselu o 25%.</p>
--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Docetaksel [21–25]

Kod ATC	L01CD02
Grupa farmakoterapeutyczna	alkaloidy roślinne i inne produkty naturalne, taksonydy
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	docetaksel
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzenia roztworu do infuzji

Docetaxel [21–25]

<p>Zarejestrowane wskazania</p>	<p>Rak piersi Docetaxel w połączeniu z doksorubicyną i cyklofosfamidem wskazany jest w leczeniu uzupełniającym u pacjentów z operacyjnym rakiem piersi z przerzutami do węzłów chłonnych.</p> <p>W skojarzeniu z doksorubicyną jest wskazany w leczeniu miejscowo zaawansowanego raka piersi lub raka piersi z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio leków cytotoksycznych w tym wskazaniu.</p> <p>W połączeniu z trastuzumabem wskazany jest w leczeniu raka piersi z przerzutami u pacjentów, u których guzy wykazują nadekspresję genu HER2 i którzy uprzednio nie otrzymywali chemioterapii w leczeniu przerzutów.</p> <p>W skojarzeniu z kapecytabiną jest wskazany w leczeniu pacjentów z rakiem piersi miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii. Poprzednie leczenie powinno zawierać antracykliny.</p> <p>Niedrobnokomórkowy rak płuc Docetaxel jest wskazany w leczeniu niedrobnokomórkowego raka płuca miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami, po niepowodzeniu uprzednio stosowanej chemioterapii.</p> <p>Docetaxel w skojarzeniu z cisplatyną jest wskazany w leczeniu pacjentów z nieresekcyjnym niedrobnokomórkowym rakiem płuca miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami u pacjentów, którzy nie otrzymywali poprzednio chemioterapii w tym wskazaniu.</p> <p>Rak gruczołu krokowego Docetaxel w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany jest do leczenia pacjentów z hormononiezależnym rakiem gruczołu krokowego z przerzutami.</p> <p>Gruczołakorak żołądka Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem wskazany jest w leczeniu gruczołakoraka żołądka z przerzutami, w tym gruczołakoraka wpustu żołądka u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej chemioterapii w celu leczenia przerzutów.</p> <p>Rak głowy i szyi Docetaxel w połączeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem jest wskazany do leczenia indukcyjnego pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi.</p>
<p>Dawkowanie zgodnie z ChPL</p>	<p>Docetaxel należy stosować wyłącznie na oddziałach wyspecjalizowanych w podawaniu leków cytotoksycznych i należy go podawać tylko pod kontrolą lekarza mającego odpowiednie kwalifikacje do stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej.</p> <p><i>Zalecana dawka:</i></p> <p>W przypadku raka piersi, niedrobnokomórkowego raka płuc, raka żołądka oraz raka głowy i szyi o ile nie ma przeciwwskazań, może być zastosowana premedykacja składająca się</p> <p>z doustnego kortykosteroidu, takiego jak deksametazon w dawce 16 mg/dobę (np. 8 mg dwa razy na dobę) przez 3 dni, zaczynając 1 dzień przed rozpoczęciem podawania docetakselu. W celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia objawów toksyczności hematologicznej, można profilaktycznie podać G-CSF.</p> <p>W przypadku raka gruczołu krokowego, jeśli równocześnie podawane są prednizon i prednizolon, zalecanym schematem premedykacji jest doustnie podawany deksametazon w dawce 8 mg, 12 godzin, 3 godziny i 1 godzinę przed wlewem docetakselu.</p> <p>Docetaxel podaje się w postaci jednogodzinnego wlewu, raz na trzy tygodnie.</p> <p><i>Rak piersi</i></p> <p>W leczeniu uzupełniającym operacyjnego raka piersi z przerzutami i bez przerzutów do węzłów chłonnych zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., podawana 1 godzinę po doksorubicynie w dawce 50 mg/m² pc. i cyklofosfamidzie w dawce</p>

Docetaksel [21–25]

500 mg/m² pc., co 3 tygodnie, przez 6 cykli (patrz także: Dostosowywanie dawki w trakcie leczenia).

W przypadku leczenia pacjentów z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi

z przerzutami, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. w monoterapii. W leczeniu pierwszego rzutu, docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. stosuje się w skojarzeniu z doksorubicyną (50 mg/m² pc.).

W połączeniu z trastuzumabem, zalecana dawka docetakselu wynosi 100 mg/m² pc. co trzy tygodnie, z trastuzumabem podawanym co tydzień. W głównych badaniach po pierwszej dawce trastuzumabu podawano następnego dnia pierwszy wlew docetakselu. Kolejne dawki docetakselu podawano natychmiast po zakończeniu wlewu trastuzumabu, jeśli podana poprzednio dawka trastuzumabu była dobrze tolerowana. Dawka i sposób podawania trastuzumabu.

W skojarzeniu z kapecytabiną, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. co trzy tygodnie, jednocześnie z kapecytabiną w dawce 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę (w ciągu 30 minut po jedzeniu) przez 2 tygodnie, a następnie 1 tydzień przerwy. W celu obliczenia dawki kapecytabiny w przeliczeniu na powierzchnię ciała – patrz: charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

U pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca, którzy dotychczas nie byli poddawani chemioterapii zalecany schemat dawkowania to docetaksel w dawce 75 mg/m² pc. jednocześnie z cisplatyną podawaną w dawce 75 mg/m² pc. przez 30-60 minut. U pacjentów po niepowodzeniu poprzednio stosowanej chemioterapii produktami platyny, zalecana dawka to 75 mg/m² pc. docetakselu w monoterapii.

Rak gruczołu krokowego

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Równocześnie podaje się doustnie 5 mg prednizonu lub prednizolonu, dwa razy na dobę.

Gruczolakorak żołądka

Zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. Lek podaje się w postaci wlewu, trwającego 1 godzinę. Następnie podaje się cisplatynę w dawce 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego od 1 do 3 godzin (oba leki podaje się wyłącznie w 1 dobie). W kolejnych dniach podaje się 5-fluorouracyl w dawce 750 mg/m² pc., w postaci ciągłego wlewu, trwającego 24 godziny, przez 5 dni. Pierwszą dawkę podaje się po zakończeniu wlewu cisplatyny. Cykle terapii powtarza się co trzy tygodnie. Pacjenci muszą otrzymywać premedykację, obejmującą leki przeciwwymiotne oraz być odpowiednio nawodnieni przed podaniem cisplatyny. Należy profilaktycznie podawać G-CSF (ang. granulocyte colony stimulating factor – czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów) w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy.

Rak głowy i szyi

Pacjenci muszą otrzymać leki przeciwwymiotne jako premedykację. Konieczne jest także odpowiednie nawodnienie (przed i po podaniu cisplatyny). Wskazane jest profilaktyczne stosowanie G-CSF w celu zmniejszenia ryzyka działania toksycznego na układ krwiotwórczy. Wszyscy pacjenci uczestniczący w obejmującym docetaksel ramieniu badań klinicznych TAX 323 i TAX 324 otrzymywali profilaktycznie antybiotyki.

Chemioterapia indukcyjna, a następnie radioterapia (TAX 323)

Zalecana dawka leku docetakselu w leczeniu indukcyjnym nieoperacyjnego, miejscowo zaawansowanego raka płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN) wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę, a następnie podanie cisplatyny w dawce 75 mg/m² pc. w pierwszej dobie cyklu terapii. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 750 mg/m² pc. na dobę, przez pięć dni. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 4 kolejne cykle. Po

Docetaksel [21–25]

chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać radioterapię.

Chemioterapia indukcyjna, a następnie chemioradioterapia (TAX 324)

W leczeniu indukcyjnym miejscowo zaawansowanego raka (guz nie nadający się do wycięcia, małe prawdopodobieństwo wyleczenia operacyjnego, próba zachowania narządu) płaskonabłonkowego głowy i szyi (ang. SCCHN), zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w postaci wlewu trwającego 1 godzinę w pierwszej dobie, a następnie cisplatyna w dawce 100 mg/m² pc. we wlewie trwającym od 30 minut do 3 godzin. Następnie podaje się 5-fluorouracyl w postaci ciągłego wlewu, w dawce 1000 mg/m² pc. na dobę, od pierwszej do czwartej doby. Ten schemat podaje się co 3 tygodnie, przez 3 kolejne cykle. Po chemioterapii pacjenci powinni otrzymywać chemioradioterapię.

Zmiany dawek cisplatyny oraz 5-fluorouracylu przedstawiono w odpowiednich charakterystykach produktu leczniczego.

Dostosowanie dawki w trakcie leczenia:

Ogólne

Docetaksel można podawać, jeśli liczba neutrofilów wynosi ≥ 1500 komórek/mm³. U pacjentów,

u których podczas leczenia docetaksem wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, z liczbą neutrofilów < 500 komórek/mm³ przez okres dłuższy niż jeden tydzień i wystąpiły ciężkie lub masywne odczyny skórne lub objawy ciężkiej neuropatii obwodowej, dawkę docetakselu należy zmniejszyć ze 100 mg/m² pc. do 75 mg/m² pc. i (lub) z 75 mg/m² pc. do 60 mg/m² pc. Jeżeli mimo zmniejszenia dawki leku do 60 mg/m² pc. objawy powyższe utrzymują się, leczenie należy przerwać.

Leczenie uzupełniające w raku piersi

W głównym badaniu u pacjentów otrzymujących leczenie uzupełniające w przypadku raka piersi i u których wystąpiła neutropenia powikłana (w tym przedłużająca się neutropenia z gorączką neutropeniczną lub zakażeniem) zaleca się podawanie G-CSF profilaktycznie (np. w okresie od dnia 4 do 11) we wszystkich kolejnych cyklach. Pacjenci, u których nadal utrzymuje się ta reakcja, powinni dalej otrzymywać G-CSF, a dawkę docetakselu należy u nich zmniejszyć do 60 mg/m² pc.

Z doświadczeń klinicznych wynika, że neutropenia może pojawić się wcześniej. Dlatego należy rozważyć podanie G-CSF, które jest obecnie zalecane pacjentom z ryzykiem wystąpienia neutropenii.

U pacjentów, u których występowało zapalenie jamy ustnej w stopniu 3. lub 4. należy zmniejszyć dawkę leku do 60 mg/m² pc.

W skojarzeniu z cisplatyną:

U pacjentów, którym podano początkową dawkę docetakselu 75 mg/m² pc. w skojarzeniu z cisplatyną

i u których najmniejsza liczba płytek krwi oznaczona podczas poprzedniego kursu chemioterapii wynosiła $< 25\ 000$ komórek/mm³, lub u pacjentów, u których wystąpiła gorączka w przebiegu neutropenii, lub u pacjentów z ciężką niehematologiczną toksycznością w późniejszych cyklach, należy w kolejnych cyklach zmniejszyć dawkę docetakselu do 65 mg/m² pc.

W leczeniu skojarzonym z kapecytabiną:

- modyfikacja dawki kapecytabiny - patrz charakterystyka produktu leczniczego zawierającego kapecytabinę;
- u pacjentów, u których wystąpił po raz pierwszy 2. stopień toksyczności, który utrzymywał się w czasie następnego cyklu leczenia docetaksel/kapecytabina, należy opóźnić leczenie do momentu powrotu do stopnia 0-1 i kontynuować leczenie dawkami początkowymi;
- u pacjentów, u których wystąpił po raz drugi 2. stopień toksyczności lub po raz

Docetaksel [21–25]

	<p>pierwszy 3. stopień toksyczności, podczas któregośkolwiek cyklu leczenia, należy opóźnić leczenie aż do powrotu do stopnia 0-1, a następnie kontynuować leczenie docetakselem w dawce 55 mg/m² pc.;</p> <ul style="list-style-type: none"> • w przypadku wystąpienia po raz kolejny któregośkolwiek stopnia toksyczności lub w przypadku wystąpienia 4. stopnia toksyczności, trzeba przerwać podawanie docetakselu. <p><i>Leczenie skojarzone z cisplatyną i 5-fluorouracylem</i></p> <p>W razie wystąpienia neutropenii z gorączką, przedłużającej się neutropenii albo zakażenia</p> <p>z neutropenią, pomimo podawania G-CSF, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. Gdyby pojawiały się kolejne epizody neutropenii z powikłaniami, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 60 do 45 mg/m² pc. W razie stwierdzenia małopłytkowości 4. stopnia, należy zmniejszyć dawkę docetakselu z 75 do 60 mg/m² pc. W następnych cyklach nie należy pacjentom podawać docetakselu do czasu, aż liczba neutrofilów nie zwiększy się do > 1500 komórek/mm³ i płytek do > 100 000 komórek/mm³. W razie utrzymywania się działania toksycznego na układ krwiotwórczy, należy zakończyć stosowanie docetakselu.</p> <p><i>Specjalne grupy pacjentów:</i></p> <p>Pacjenci z niewydolnością wątroby: na podstawie danych farmakokinetycznych uzyskanych po podaniu docetakselu w dawce 100 mg/m² pc. stosowanego w monoterapii u pacjentów, u których wystąpiło zwiększenie aktywności aminotransferaz alaninowej i (lub) asparaginowej (AIAT i (lub) AspAT) w surowicy krwi powyżej 1,5-krotnej wartości górnej granicy normy (GGN) i zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej w surowicy powyżej 2,5-krotnej wartości GGN, zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc.. U pacjentów ze zwiększonym stężeniem bilirubiny w surowicy > GGN i (lub) ze zwiększoną aktywnością aminotransferaz (AIAT i AspAT) powyżej 3,5-krotnej wartości GGN oraz ze zwiększoną aktywnością fosfatazy zasadowej > 6-krotnej wartości GGN, nie zaleca się zmniejszania dawki leku i lek należy stosować ściśle zgodnie z zaleceniem.</p> <p>W głównym badaniu klinicznym, dotyczącym stosowania docetakselu w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolakoraka żołądka, zwiększenie aktywności aminotransferaz (AIAT lub AspAT) > 1,5-krotnej wartości GGN, z jednoczesnym zwiększeniem aktywności fosfatazy zasadowej > 2,5-krotnej wartości GGN oraz zwiększeniem stężenia bilirubiny > GGN, było kryterium wykluczenia z udziału w badaniu. Nie zaleca się zmniejszenia dawki w tej grupie pacjentów i nie należy podawać docetakselu, z wyjątkiem przypadków, gdy jest to ściśle wskazane. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z niewydolnością wątroby w chemioterapii skojarzonej w innych wskazaniach.</p> <p><i>Dzieci i młodzież: doświadczenie u dzieci jest ograniczone.</i></p> <p>Osoby w podeszłym wieku: z analizy danych farmakokinetycznych wynika, że nie ma szczególnych zaleceń dotyczących stosowania leku u pacjentów w podeszłym wieku.</p> <p>U pacjentów w wieku 60 lat i starszych leczonych docetakselem w skojarzeniu z kapecytabiną, zaleca się zmniejszenie dawki początkowej kapecytabiny do 75% dawki zalecanej.</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu</p>	<p>EMA:</p> <p>Docefrez 10/05/2010 (wycofany)</p> <p>Docetaxel Accord 22/05/2012</p> <p>Docetaxel Kabi 22/05/2012</p>
<p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce</p>	<p>Docetaxel Mylan 31/01/2012</p> <p>Docetaxel Teva 26/01/2010</p> <p>Docetaxel Teva Pharma 21/01/2011</p> <p>Docetaxel Winthrop 20/04/2007</p>

Docetaksel [21–25]	
	<p>Taxotere 27/11/1995</p> <p>FDA⁷: Docetaxel Hospira – 08/03/2011 Docetaxel Accord – 08/06/2011</p> <p>URPL: Camitotic – Pozwolenie nr 17400 Docetaxel Accord – brak informacji w ChPL Docetaxel Hospira – Pozwolenie nr: 16886– 09.06.2010 Docetaxel Teva– brak informacji w ChPL Docetaxel Ebewe – Pozwolenie nr 16652 – 12.04.2010 Docetaxel Kabi – brak danych</p>
Informacje dotyczące mechanizmu działania [25]	<p>Cytostatyk należący do taksanów, półsyntetyczna pochodna substancji otrzymywanej z igieł cisu pospolitego (<i>Taxus baccata</i>). Działa przeciwnowotworowo przez pobudzenie łączenia białka tubuliny w trwałe mikrotubule i hamowanie ich rozpadu, co powoduje znaczne zmniejszenie ilości wolnej tubuliny. Łączenie docetakselu z mikrotubulami nie zmienia liczby protofilamentów. Docetaksel przerywa sieć mikrotubuli, która jest niezbędna do czynności życiowych w komórce w fazie mitozy i interfazy. Docetaksel jest aktywny w wielu liniach komórkowych charakteryzujących się nadmierną ekspresją p-glikoproteiny kodowanej przez gen wielolekowej oporności. In vivo aktywność docetakselu nie zależy od schematu podawania. Lek wiąże się w ponad 95% z białkami osocza. Farmakokinetyka docetakselu nie zależy od dawki i odpowiada modelowi trójkompartamentowemu. $t_{1/2}$ w fazach α, β i γ wynosi odpowiednio 4 min, 36 min i 11,1 h. Różnice wartości klirensu całkowitego leku między poszczególnymi chorymi mogą wynosić ok. 50%. Docetaksel metabolizowany jest z udziałem cytochromu P-450, a następnie w ciągu 7 dni wydalany z moczem (6%) i z kałem (75%). Z kałem lek wydalany jest głównie w postaci nieczynnych metabolitów. Wiek i płeć chorych nie wpływają na parametry farmakokinetyczne docetakselu. U chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby klirens leku jest mniejszy średnio o 27%. Klirens docetakselu nie zmienia się u chorych z niewielką lub umiarkowaną retencją płynów.</p>
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	<p>Nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu, początkowa liczba neutrofilii $<1500/\mu\text{l}$, ciężka niewydolność wątroby, ciąża, okres karmienia piersią. Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci i młodzieży są ograniczone. Podczas leczenia docetakselem zaleca się częstą kontrolę morfologii krwi; kolejny cykl chemioterapii można rozpocząć, gdy liczba neutrofilów przekroczy $1500/\mu\text{l}$. W przypadku wystąpienia podczas leczenia ciężkiej neutropenii ($<500/\mu\text{l}$) utrzymującej się przez 7 dni lub dłużej zaleca się zmniejszenie dawki docetakselu w kolejnych cyklach lub rozpoczęcie odpowiedniego leczenia objawowego. Pacjenci stosujący docetaksel w skojarzeniu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w celu zmniejszenia powikłań hematologicznych powinni otrzymywać czynnik pobudzający wzrost kolonii granulocytów (G-CSF). Należy dokładnie obserwować, czy u chorego nie występują reakcje nadwrażliwości, zwłaszcza w trakcie pierwszego i drugiego wlewu i.v. Jeśli objawami nadwrażliwości są uderzenia gorąca lub ograniczone reakcje skórne, nie ma konieczności przerwania leczenia. W przypadku wystąpienia ciężkich objawów, takich jak niedociśnienie, skurcz oskrzeli, uogólniona wysypka lub rumień, należy natychmiast przerwać podawanie docetakselu i zastosować odpowiednie leczenie. Pacjentom, u których wystąpiły ciężkie reakcje nadwrażliwości, nie należy ponownie podawać docetakselu. U niektórych pacjentów występują reakcje skórne (miejscowy rumień dłoni i podeszew, obrzęk i następne złuszczenie); w razie wystąpienia wykwitów skórnych konieczne może być przerwanie stosowania docetakselu. Należy dokładnie monitorować chorych, u których występuje ciężkie zatrzymanie płynów, np. wysięk opłucnowy, wysięk osierdziowy lub wodobrzusze. Stosowanie premedykacji zawierającej</p>

7

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Overview&DrugName=DOCETA XEL>

Docetaksel [21–25]

	<p>glikokortykosteroidy zmniejszało częstość i nasilenie zatrzymania płynów w organizmie oraz reakcji nadwrażliwości. U osób leczonych docetakselem w monoterapii, u których wystąpiło zwiększenie aktywności ALT i/lub AST oraz fosfatazy zasadowej, zwiększa się ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych, takich jak zagrażająca życiu posocznica, krwawienie z przewodu pokarmowego, gorączka neutropeniczna, zakażenia, małopłytkowość, zapalenie jamy ustnej i osłabienie. Dlatego u osób ze zwiększonymi wartościami wyników testów czynności wątroby zalecana dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc., a parametry czynności wątroby należy oznaczać przed rozpoczęciem leczenia docetakselem oraz przed rozpoczęciem każdego kolejnego cyklu leczenia. W przypadku stosowania docetakselu z cisplatyną i 5-fluorouracylem w leczeniu gruczolaka żołądka po wystąpieniu zwiększonej aktywności aminotransferaz i zwiększeniu stężenia bilirubiny nie podawano dalej docetakselu. Nie ma danych dotyczących stosowania docetakselu u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w innych wskazaniach. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu u chorych z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. W przypadku objawów ciężkiego uszkodzenia obwodowego układu nerwowego konieczne jest zmniejszenie dawki leku. Przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego z trastuzumabem pacjentów należy poddać badaniu kardiologicznemu, a w trakcie leczenia oceniać czynność serca. U pacjentów, u których wystąpiła neutropenia powikłana, należy rozważyć podanie G-CSF i zmniejszenie dawki leku. W przypadku wystąpienia objawów ciężkiej toksyczności żołądkowo-jelitowej (ból i tkliwość brzucha, gorączka, biegunka z neutropenią i bez niej) należy szybko wdrożyć odpowiednie leczenie. Chorych w trakcie leczenia oraz po jego zakończeniu należy monitorować pod kątem wystąpienia objawów zastoinowej niewydolności serca. Ze względu na ryzyko wystąpienia opóźnionej mielodysplazji u pacjentek leczonych docetakselem z doksorubicyną i cyklofosfamidem należy wykonywać kontrolne testy hematologiczne. Nie określono stosunku korzyści do ryzyka u pacjentów z liczbą zajętych węzłów >4. Brak danych dotyczących stosowania docetakselu z doksorubicyną i cyklofosfamidem u osób po 70. rż. Częstość występowania działań niepożądanych u osób w podeszłym wieku jest większa niż u młodszych pacjentów. Należy ściśle monitorować chorych w podeszłym wieku leczonych docetakselem z cisplatyną i 5-fluorouracylem.</p>
--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

DOTATATE (Octreotidum) + 177Lu[26, 27]

Kod ATC	H01 CB02:
Grupa farmakoterapeutyczna	hormony hamujące wzrost, okreotydy
Dawka DDD	bd
Substancja chemiczna	Oktreotydy (znakowany radionuklidem Lu-177)
Postać farmaceutyczna	koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji

DOTATATE (Octreotidum) + 177LU[26, 27]

Zarejestrowane wskazania	<p>Sandostatin:</p> <ol style="list-style-type: none"> Łagodzenie objawów klinicznych u pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki takich: Zmniejszenie stężenia hormonu wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne. <p>Octrin:</p> <p>Łagodzenie objawów klinicznych pacjentów z czynnymi hormonalnie guzami żołądka, jelit i trzustki, a także zmniejszenie poziomu hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia są niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowo, lek ten stosowany jest przy zapobieganiu powikłaniom po operacjach trzustki, do aktywnego leczenia krwawień z żyłaków przełyku u pacjentów z marskością wątroby, oraz w celu zahamowania krwawienia lub zapobiegania powtórny krwawieniom w leczeniu skojarzonym.</p> <p>Siroctid:</p> <p>Łagodzenie objawów związanych z obecnością guzów układu pokarmowego (guzy GEP), takich jak: rakowiaki – Vipoma, glukagonoma; a także zmniejszenie stężenia hormonów wzrostu (GH i IGF-1) w osoczu pacjentów z akromegalią, u których leczenie chirurgiczne lub radioterapia jest niewskazane lub nieskuteczne. Dodatkowymi wskazaniami są także: zapobieganie powikłaniom po operacji trzustki oraz leczenie krwawienia z żyłaków przełyku w nagłych przypadkach, celem zahamowania krwawień i zapobiegania nawrotom oraz zapobiegania nawrotom krwawień u pacjentów z marskością wątroby.</p>
Dawkowanie zgodnie z ChPL	<p><u>pacjenci z objawami związanymi z hormonalnie czynnymi guzami neuroendokrynnymi żołądka, jelit i trzustki</u></p> <p>Sandostatin, Octrin: zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną – 1 lub 2 razy na dobę, w zależności od odpowiedzi klinicznej. Zależnie od skuteczności leczenia dawkę można zwiększać do 0,1-0,2 mg 3 razy na dobę. W wyjątkowych przypadkach może być konieczne zastosowanie większych dawek. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie. W przypadku leku Sandostatin, u pacjentów, u których nastąpiła poprawa, wskazane jest rozpoczęcie leczenia preparatem LAR.</p> <p>Siroctid: Zalecana jest dawka 0,05 mg podskórną 1 lub 2 razy na dobę. W zależności od odpowiedzi klinicznej pacjenta dawkę można zwiększać do 1-2 mg – 3 razy na dobę, ale maksymalna dzienna dawka nie powinna przekraczać 6 mg. W razie gdy wymagana jest szybka odpowiedź (m.in. przełom rakowiaka) początkową dawkę można podać dożylnie, rozcieńczoną i podaną w bolusie, przy jednoczesnej kontroli rytmu serca za pomocą EKG. Chorzy z rakowiakiem, u których po tygodniu stosowania nie obserwuje się zadowalającego złagodzenia objawów, powinni przerwać leczenie.</p> <p>Sandostatin LAR: U pacjentów, u których obserwuje się ograniczenie objawów po stosowaniu Sandostatin, wskazane jest rozpoczęcie leczenia produktem Sandostatin LAR, w dawce 20 mg co 4 tygodnie, a dodatkowo przez 2 tygodnie od pierwszego wstrzyknięcia należy kontynuować przyjmowanie podskórny produktu Sandostatin. Jeśli po 3 miesiącach nastąpiło tylko częściowe złagodzenie objawów, można zwiększyć dawkę do 30 mg co 4 tygodnie, natomiast w przypadku dobrej kontroli objawów i poprawy wskaźników biologicznych po 3 miesiącach można zmniejszyć dawkę do 10 mg co 4 tygodnie. W przypadku pacjentów, którzy nie przyjmowali produktu Sandostatin wskazane jest rozpoczęcie leczenia od tego leku w dawce 0,1 mg trzy razy na dobę, przez około 2 tygodnie. Produkt ten można stosować także w trakcie terapii Sandostatin LAR w dniach kiedy objawy choroby są szczególnie nasilone. U pacjentów z zaawansowanymi guzami neuroendokrynnymi, wywodzącymi się ze środkowej części przjelita lub o nieznanym ognisku pierwotnym, produkt Sandostatin LAR zalecany jest w dawce 30 mg co 4 tygodnie.</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu przez EMA we wnioskowanym wskazaniu	<p>FDA:</p> <p>Sandostatin: 21.10.1988</p> <p>Sandostatin LAR: 05.11.1998</p>
Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce	<p>URPL:</p> <p>Sandostatin: Sandostatin 50 µg/ml: Nr R/0427; Sandostatin 100 µg/ml: Nr R/0429</p> <p>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 28</p>

DOTATATE (Octreotidum) + 177LU[26, 27]	
	grudnia 1993; data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 26 listopada 2008 Sandostatin LAR: Pozwolenie nr 4597; Pozwolenie nr 4596; Pozwolenie nr 4595; Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu/data przedłużenia pozwolenia: 24.11.1999/14.01.2005/19.01.2006/21.07.2008
Informacje dotyczące mechanizmu działania [25]	Hamowanie zwiększonego wydzielania hormonu wzrostu (GH) oraz serotoniny i peptydów uwalnianych przez komórki wewnątrzwydzielnicze układu żołądkowo-jelitowo-trzustkowego.
Przeciwwskazania i ostrzeżenia	Znana nadwrażliwość na oktreotyd lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

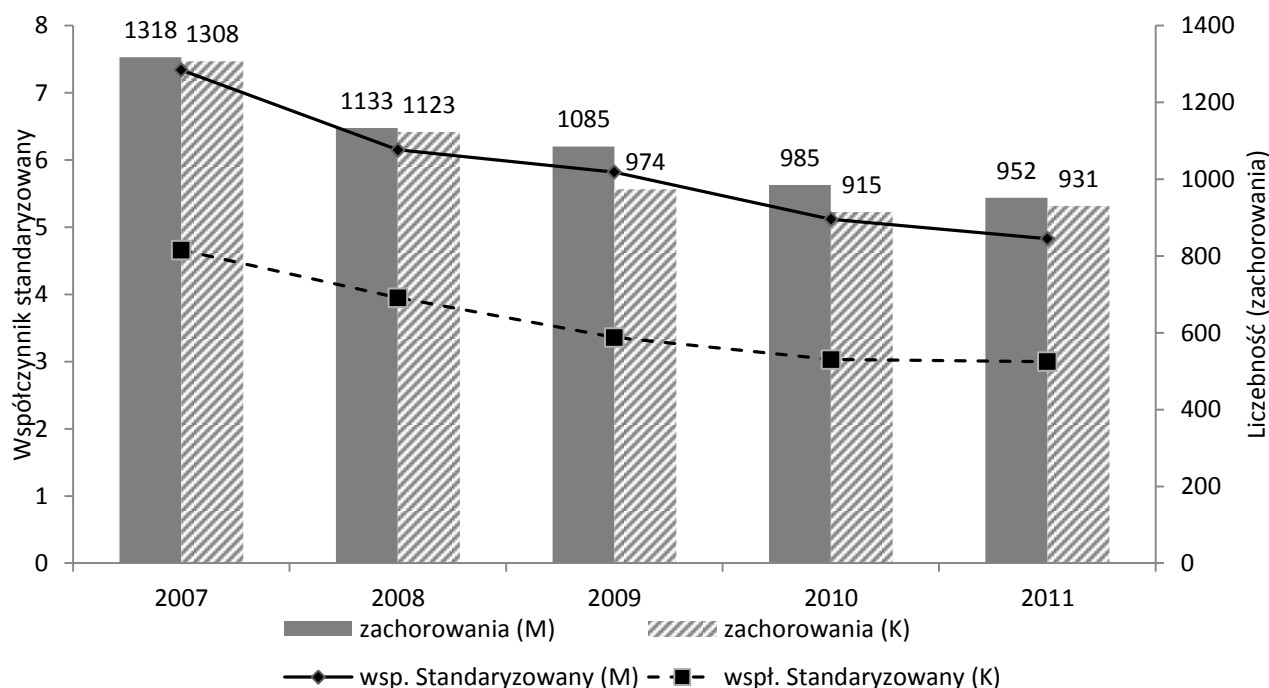
Dane zaprezentowane w poniższych tabelach przedstawiają sytuację epidemiologiczną w Polsce w latach 2007-2011. Przedstawione współczynniki przedstawiają wyłącznie zachorowalność oraz śmiertelność w oparciu o dane zarejestrowane, dlatego mogą one odbiegać od realnych wskaźników dla całej populacji. Ryzyko skumulowane jest wartością przedstawiającą ryzyko wystąpienia choroby (dokładniej zarejestrowania w momencie osiągnięcia wieku 75 lat) zdiagnozowanej, jako nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia (C80). Współczynniki standaryzowane zostały oszacowane w oparciu o populację europejską.

Widoczne są zdecydowane różnice płciowe oraz tendencja spadkowa zarejestrowanych zgonów oraz nowych przypadków.

Tabela 2. Dane dot. zachorowalności oraz śmiertelności zarejestrowanej z powodu nowotworu złośliwego bez określenia umiejscowienia.

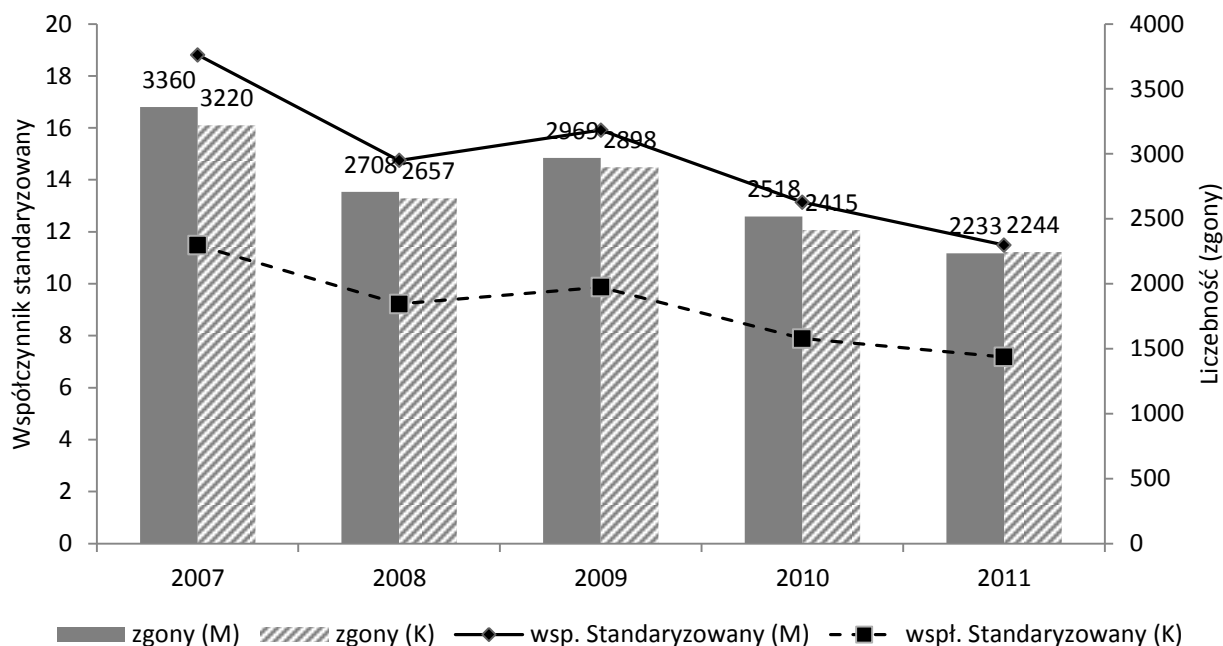
rok	płeć	liczebność	współczynnik surowy (na 100 000 os.)	współczynnik standaryzowany (na 100 000 os.)	Ryzyko skumulowane
Zachorowania					
2007	mężczyźni	1318	7,16	7,34	0,55
2008		1133	6,15	6,15	0,48
2009		1085	5,89	5,82	0,47
2010		985	5,28	5,12	0,38
2011		952	5,1	4,83	0,37
2007	kobiety	1308	6,64	4,66	0,31
2008		1123	5,7	3,95	0,27
2009		974	4,94	3,36	0,24
2010		915	4,61	3,03	0,21
2011		931	4,68	3	0,21
Zgony					
2007	mężczyźni	3360	18,24	18,81	1,42
2008		2708	14,71	14,75	1,08
2009		2969	16,12	15,91	1,18
2010		2518	13,5	13,14	0,95
2011		2233	11,97	11,49	0,85
2007	kobiety	3220	16,35	11,48	0,81
2008		2657	13,48	9,22	0,66
2009		2898	14,69	9,87	0,68

2010	2415	12,15	7,89	0,54
2011	2244	11,29	7,18	0,5



Rysunek 1. Wykres zmiany czasowej liczebności całkowitej oraz współczynników standaryzowanych nowych zarejestrowanych przypadków w latach 2007-2011 nowotworu złośliwego o nieznanym umiejscowieniu. (K- kobiety, M – mężczyźni)

Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.[2]



Rysunek 2. Wykres zmiany czasowej liczebności całkowitej oraz współczynników standaryzowanych zgonów w latach 2007-2011 z powodu nowotworu złośliwego o nieznanej lokalizacji. (K- kobiety, M – mężczyźni)

Źródło: Dane KRN⁸

Dane epidemiologiczne oraz liczebność wnioskowanej populacji zgodnie z opinią ekspertów zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 3. Opinie ekspertów dot. liczebności populacji wnioskowanej.

	Chorobowość	Zapadalność	Liczba pacjentów, u których można zastosować kapecytabinę w ciągu roku	Liczba pacjentów, u których można zastosować kapecytabinę w ciągu roku
Prof. M. Krzakowski	Liczba chorych, którzy żyją z rozpoznaniem nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym wynosi rocznie w Polsce około 3500.	Rocznie w Polsce złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) są rozpoznawane u około 4500 osób.	Nie dotyczy – finansowanie kapecytabiny w omawianym wskazaniu nie jest uzasadnione (stosowanie fluorouracylu dotyczyć może około 200 chorych z rozpoznaniem płaskonabłonkowego raka o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym).	
	120000	70000	18000	

⁸ <http://onkologia.org.pl>

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Nazwa preparatu: Xeloda (kapecytabina)

Kod ATC: L01BC06

Postać: tabletki powlekane w dawce 150 i 500 mg

Działanie [28]: Cytostatyk (antymetabolit). Kapecytabina jest pozbawionym cytotoksyczności karbaminianem fluoropirymidyny, prekursorem cytotoksycznej cząsteczki 5-fluorouracylu (5-FU). Kapecytabina jest aktywowana w procesie kilku reakcji enzymatycznych. Enzym odpowiedzialny za ostateczną konwersję do 5-FU (fosforylaza tymidynowa) jest obecny w tkankach guza, a także w mniejszym stężeniu w prawidłowych tkankach. Działanie kapecytabiny prowadzi do blokady metylacji kwasu dezoksyurydylowego do kwasu tymidylowego, co powoduje upośledzenie syntezy DNA. Lek hamuje też syntezę RNA i białek, ostatecznie prowadząc do zaburzeń wzrostu i śmierci komórki nowotworowej. Po podaniu doustnym kapecytabina wchłania się szybko (i w dużym stopniu), następnie jest przekształcana do metabolitów. Jednoczesne przyjęcie pokarmu zmniejsza szybkość wchłaniania kapecytabiny, co jednak tylko nieznacznie wpływa na wielkość AUC metabolitów. Kapecytabina i jej metabolity wydalone są głównie z moczem - 95,5% podanej dawki leku wykrywa się w moczu, a około 3% podanej dawki wydalone jest z moczem w postaci niezmienionej.

Wskazania [28]: Leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa). Monochemioterapia pierwszego rzutu u chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Lek w skojarzeniu z docetakselem jest wskazany w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego (przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny). Preparat jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane. Zaawansowany rak żołądka - terapia I rzutu ze schematami zawierającymi pochodne platyny.

Interakcje [28]: Opisano zaburzenia parametrów krzepnięcia i/lub krwawienia u pacjentów leczonych kapecytabiną i jednocześnie przyjmujących antykoagulanty pochodne kumaryny (warfaryna i fenpropakumon) - u tych chorych należy regularnie kontrolować parametry krzepnięcia krwi. Stwierdzono zwiększone stężenie fenytoiny we krwi u chorych równocześnie leczonych kapecytabiną (u tych osób należy regularnie monitorować stężenie fenytoiny we krwi). Kwas folinowy nie wykazuje istotnego wpływu na farmakokinetykę kapecytabiny i jej metabolitów, jednakże podanie łączne kapecytabiny i kwasu folinowego zmniejsza maksymalną dawkę tolerowaną kapecytabiny do 2 g/m² pc. dziennie. Jednoczesne przyjmowanie sorywudyny nasila toksyczność kapecytabiny, mogąca prowadzić nawet do zgonu - nie wolno stosować leku łącznie z sorywudyną lub jej pochodnymi (np. brywudyna). Allopurynol zmniejsza skuteczność kapecytabiny - powinno się unikać jednoczesnego stosowania. Maksymalna dawka tolerowana kapecytabiny podawanej łącznie z interferonem alfa-2a wynosiła 2 g/m² pc. dziennie, w porównaniu do 3 g/m² pc. dziennie, gdy kapecytabina była stosowana w monoterapii. Jednoczesne przyjmowanie pokarmu zmniejsza wchłanianie kapecytabiny.

Standardowa dawka[29]:

W monoterapii zalecana dawka początkowa w leczeniu uzupełniającym chorych na raka okrężnicy, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami oraz chorych z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami wynosi 1250 mg/m² pc. podawana 2 razy na dobę 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa.

W leczeniu skojarzonym raka jelita grubego oraz raka żołądka, dawka początkowa produktu Xeloda powinna wynosić 800-1000 mg/m² pc, przy podawaniu dwa razy na dobę przez 14 dni z następującą po tym 7-dniową przerwą, lub do 625 mg/m² pc. dwa razy na dobę przy podawaniu bez przerwy.

W leczeniu skojarzonym raka piersi w przypadku kojarzenia z docetakselem, zalecana dawka początkowa kapecytabiny wynosi 1250 mg/m² pc. dwa razy na dobę przez 14 dni a następnie 7-dniowa przerwa, a dawka docetakselu wynosi 75 mg/m² pc. w 1 godzinnym wlewie dożylnym powtarzającym co 3 tygodnie. U

pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie kapecytabiną i docetakselem przed podaniem docetakselu należy podać wstępnie doustne kortykosteroidy, takie jak deksametazon, zgodnie z opisem zawartym w charakterystyce produktu leczniczego docetakselu.

Przeciwwskazania do stosowania kapecytabiny obejmują: ciężką leukopenię, neutropenię, trombocytopenię, ciężką niewydolność wątroby, ciężką niewydolność nerek.

Źródło: ChPL Xeloda [29]

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu uzupełniającym po operacji raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukesa).

Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu chorych na raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Produkt Xeloda jest wskazany w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka żołądka w skojarzeniu ze schematami zawierającymi pochodne platyny. Produkt Xeloda w skojarzeniu z docetakselem wskazany jest w leczeniu pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi lub rakiem piersi z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytotoksycznego. Przebyte leczenie cytotoksyczne powinno zawierać antracykliny. Produkt Xeloda jest również wskazany w monoterapii pacjentek z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym rakiem piersi po niepowodzeniu leczenia teksanami i schematami zawierającymi antracykliny lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane.

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Wnioskowanym wskazaniem jest diagnoza wg kodu ICD-10: C80 - nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

Zgodnie ze stanowiskiem jednego z ekspertów kapecytabina jest lekiem skutecznym w leczeniu nowotworów o typie gruczolakoraków wywodzących się z przewodu pokarmowego, jest dobrze tolerowany i bezpieczny. Możliwe jest kojarzenie terapii z innymi cytostatykami (irynotekan, oxaliplatyna, cisplatyna, doksorubicyna).

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego głównymi wskazaniami do stosowania kapecytabiny są: leczenie uzupełniające po operacji raka okrężnicy w stadium III, raka jelita grubego i odbytnicy z przerzutami. Ponadto, leczenie pierwszej linii raka żołądka w skojarzeniu z pochodnymi platyny. W leczeniu miejscowo zaawansowanego lub z przerzutami raka piersi w skojarzeniu z docetakselem po terapii zawierającej antracykliny, a także w monoterapii miejscowo zaawansowanego albo uogólnionego raka piersi po niepowodzeniu leczenia taksanami i schematami opartymi na antracyklinach lub u pacjentek, u których dalsze leczenie antracyklinami jest przeciwwskazane [30].

2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Uchwała nr 57/16/2008 z dnia 28 października 2008 r. w sprawie finansowania kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka	Rada Konsultacyjna 1 rekomenduje finansowanie kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu zaawansowanego raka żołądka w ramach katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii. <u>Uzasadnienie</u> Kapecytabina ma podobną do 5-fluorouracylu skuteczność kliniczną, ale mniej działań ubocznych i może być podawana doustnie. U części pacjentów z rakiem żołądka może stanowić użyteczną alternatywę dla 5-fluorouracylu, ale ze względu na znaczną toksyczność powinna być stosowana na zlecenie i pod nadzorem onkologów klinicznych.
Uchwała 15/04/2008 z dnia 1 kwietnia 2008 r. sprawie	Rada Konsultacyjna rekomenduje Ministrowi Zdrowia niefinansowanie ze środków publicznych kapecytabiny w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji

finansowania ze środków publicznych kapecytabiny (Xeloda®) w leczeniu uzupełniającym po całkowitej resekcji pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a)	pierwotnego raka okrężnicy w stadium III (stadium C wg Dukes'a).
	<u>Uzasadnienie</u> Rada nie może wydać pozytywnej rekomendacji wobec wielu zastrzeżeń w stosunku do przedstawionego we wniosku materiału. Dotyczą one komparatorów (np. brak porównania kapecytabiny do najlepszej obecnie terapii – fluorouracyl z folinianem wapnia i oksaliplatyną podawane dożylnie), przyjętego horyzontu czasowego, niskiej wiarygodności analizy wpływu na budżet.

Numer pozwolenia na dopuszczenie do obrotu[29]:

EU/1/00/163/001

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

Data wydanie pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2 lutego 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 2 lutego 2006

2.3.2. Komparatory

Na podstawie opinii ekspertów oraz literatury poświęconej leczeniu nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, najczęściej wykorzystywanymi substancjami są 5-FU (pięcio-fluorouracyl), oksaliplatyna oraz cisplatyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego.

Tabela 4. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: C80 w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych.

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Prof. dr hab. Maciej Krzakowski (Konsultant Krajowy)	<p>W przypadku chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) najskuteczniejsza jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i gemcytabiny w przypadku rozpoznania raka gruczołowego (cisplatyna i fluorouracyl w raku płaskonabłonkowym).</p> <p>* Litwiniuk M i wsp. Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. W: Krzakowski M i wsp. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013. Via Medica, Gdańsk 2013: 483-496.</p> <p>* Varadhachary GR, Greco FA. Overview of patient management and future directions in unknown primary carcinoma. <i>Semin Oncol</i> 2009; 36: 75-80.</p> <p>* Golfopoulos V, Pentheroudakis G, Salanti G i wsp. Comparative survival with diverse chemotherapy regimens for cancer of unknown primary: multiple-treatments meta-analysis. <i>Cancer Treat. Rev</i> 2009; 35: 570-573.</p>	<p>Stosowanie kapecytabiny mogłoby (wskazanie nieuzasadnione) zastąpić używanie fluorouracylu w schemacie z cisplatyną.</p>	<p>Najtańszą technologią stosowaną w leczeniu chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i fluorouracylu.</p>	<p><i>Tak jak w przypadku technologii stosowanych obecnie w Polsce.</i></p>	<p>W przypadku chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) najczęściej stosowana jest chemioterapia z udziałem cisplatyny i gemcytabiny (znacznie rzadziej – cisplatyna i fluorouracyl).</p>
	<p>Chemioterapia paclitaksel +carboplatyna/cisplatyna, lub cisplatyna + etopozyd lub gemcytabina + cisplatyna lub oxaliplatyna + 5-Fu lub gemcytabina + 5-Fu</p> <p>Piśmiennictwo:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Van Cutsem et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study. 2001 Nov 1;19(21):4097-106 J Clin Oncol 2. K. Fizazi, F. A. Greco, N. Pavlidis, G. Pentheroudakis Cancers of Unknown Primary Site: ESMO Clinical Practice Guideline Ann Oncol 2011; 22 (Suppl 6): vi64-vi68. 3. Møller AK, Pedersen KD, Abildgaard J, Petersen BL, Daugaard G. Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary 	<p>5-fluorouracyl + LV + oxaliplatyna lub 5-fluorouracyl + LV + cisplatyna</p>	<p>5-fluorouracyl w połączeniu z LV</p>	<p>Leczenie nowotworów o nieznanym ognisku pierwotnym jest zagadnieniem niezwykle złożonym. Przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych należy brać pod uwagę szereg cech biologicznych nowotworu i na tej podstawie kwalifikować chorego do stosownego schematu chemioterapii. W związku z tym</p>	<p>Omawianą technologię można porównać z podaniem schematu 5-fluorouracyl we wlewie ciągłym 46 godzinnym w połączeniu z leucovorinem. Skuteczność i działania niepożądane są podobne. Jedyną przewagą jest możliwość podawania preparatu doustnie, co może wpływać na jakość</p>

site. Acta Oncol. 2010 May;49(4):431-5. doi: 10.3109/02841861003649240.

4. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Shipley D, Farley C, Macias-Perez IM, Barton J, Greco FA. Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium. Cancer. 2010 May 15;116(10):2448-54. doi: 10.1002/cncr.25029.

5. Schuette K, Folprecht G, Kretschmar A, Link H, Koehne CH, Gruenwald V, Stahl M, Huebner G. Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary. Onkologie. 2009 Apr;32(4):162-6. doi: 10.1159/000201125. Epub 2009 Mar 13.

6. Schneider BJ, El-Rayes B, Muler JH, Philip PA, Kalemkerian GP, Griffith KA, Zalupski MM. Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site. Cancer. 2007 Aug 15;110(4):770-5.

ustalenie jedynie życia chorego.
rozpoznania C80 nie jest
wskazaniem do
zastosowania
określonego schematu
chemioterapii.

2.3.2.1. Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną

Dotychczas AOTM przeprowadziła jedną ocenę, która wiązała się merytorycznie z dokonywaną przez analityka oceną. Ocena ta dotyczyła m.in. leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji przy wykorzystaniu produktu leczniczego DOTATATE-177Lu stanowisko Rady Przejrzystości nr 149/2013 z dnia 21 października 2013 r. w sprawie zasadności usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.[31]

Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1.

Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia DOTA-TATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1.

Wyniki analizy przeprowadzonej na potrzeby niniejszej rekomendacji wskazują, że w leczeniu nowotworów neuroendokrynnych stosowanie znakowanych radioizotopem analogów somatostatyny jest uzasadnione w przypadkach nawrotu po leczeniu chirurgicznym lub w przypadku pierwotnego uogólnienia i braku możliwości przeprowadzenia leczenia chirurgicznego.

Dostępne doniesienia naukowe wskazują, że schemat leczenia DOTATATE+177Lu pozwala na skuteczne kontrolowanie rozwoju choroby przejawiające się wydłużeniem okresu przeżycia całkowitego, wydłużeniem okresu wolnego od progresji i stabilizacją choroby.


Powyższe leczenie powinno być wdrażane jedynie u chorych z wysoką ekspresją receptora dla somatostatyny, potwierdzoną w badaniu scyntygraficznym.

Dotychczasowe doświadczenie kliniczne i zalecenia międzynarodowe oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa przemawiają za kontynuacją stosowania ocenianej interwencji we wnioskowanych wskazaniach.

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 6 ekspertów. 4 z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta). Jeden z ekspertów udzielających opinii zadeklarował konflikt interesów.

Tabela 5. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania kapecytabiny we wskazaniu: xxx

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
Prof. M. Krzakowski	Stosowanie kapecytabiny u chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione (patrz – punkt nr 1b).	<p>Finansowanie kapecytabiny w leczeniu chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione, ponieważ:</p> <ul style="list-style-type: none"> około 85% wymienionych wyżej nowotworów stanowią raki gruczolowe, w których w ramach pierwszej linii leczenia zalecana jest chemioterapia – przede wszystkim – z udziałem cisplatyny i gemcytabiny lub taksoidów; około 10% wymienionych wyżej nowotworów stanowią raki płaskonabłonkowe, w których w ramach pierwszej linii leczenia zalecana jest chemioterapia – przede wszystkim – z udziałem cisplatyny i fluorouracylu (kapecytabina jest – podobnie do fluorouracylu – pochodną fluoropirymidynową stosowaną drogą dośnutną, ale wykorzystanie wymienionego leku zamiast podawanego dożylnie fluorouracylu jest uzasadnione jedynie w przypadku stosowania monoterapii lub w schematach wielolekowych z udziałem innych leków podawanych doustnie; zastąpienie fluorouracylu przez kapecytabinę w schemacie zawierającym dodatkowo podawaną dożylnie cisplatynę nie jest uzasadnione); nie ma naukowych dowodów uzasadniających możliwość innego stosowania fluoropirymidyn w przedmiotowym wskazaniu (np. druga linia leczenia). 	Finansowanie kapecytabiny w leczeniu chorych z rozpoznaniem złośliwych nowotworów o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione (uzasadnienie – punkt nr 1b).
	<ol style="list-style-type: none"> Kapecytabina jest lekiem skutecznym w leczeniu nowotworów o typie gruczolakoraków wywodzących się z przewodu pokarmowego. Jest to lek dobrze tolerowany i bezpieczny. Możliwe jest kojarzenie terapii z innymi cytostykami (irinotekan, oxaliplatyna, cisplatyna, dokсорubicyna). W badaniach klinicznych II fazy potwierdzono skuteczność terapii kapecytabiną chorych leczonych z powodu CUP (cancer of unknown primary origin) 	<ol style="list-style-type: none"> Nie przeprowadzono badań III fazy ani też metaanaliz, które pozwoliłyby na ocenę skuteczności kapecytabiny we wskazaniu C80 w porównaniu z innym cytostatkiem (5-fluorouracilem). Opublikowane badanie II fazy dotyczyły tylko pacjentów z rakiem o typie gruczolakoraka, w przypadku których najbardziej prawdopodobnym punktem wyjścia nowotworu był przewód pokarmowy. Mediana czasu przeżycia w opublikowanych badaniach kształtowała się na poziomie 3.9 – 9.7 miesiąca Opublikowane badania II fazy dotyczyły stosowania kapecytabiny w połączeniu z innymi cytostatykami (gemcytabina + karboplatyna lub gemcytabina + oxaliplatyna), co w konsekwencji 	Kapecytabina jest lekiem skutecznym tylko w pewnej grupie nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowień. Są to nowotwory wywodzące się najpewniej z przewodu pokarmowego. Takie przypadki stanowią tylko około 25-30% wszystkich nowotworów, gdzie punkt wyjście nie został określony. Nie posiadamy badań III fazy oceniających skuteczność tego preparatu w omawianej grupie pacjentów w porównaniu z komparatorem (5-Fu). Kapecytabina jest podawana doustnie, co być może wpływa na jakość życia chorych (we wskazaniu C80 nie oceniono tego parametru .w ramach badań klinicznych)

powoduje, że skuteczność samej
kapecytabiny w tym wskazaniu
nadal nie jest w pełni poznana.

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 10-11 stycznia 2014 roku przeprowadzono wyszukiwanie rekomendacji klinicznych na stronach internetowych następujących organizacji międzynarodowych zajmujących się ochroną zdrowia:

- Guidelines International Network,
- National Institute for Health and Clinical Excellence,
- National Health and Medical Research Council,
- Prescrire International,
- Belgian Federal Health Care Knowledge Centre,
- National Guideline Clearinghouse
- New Zealand Guidelines Group
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network,
- TRIP Database,
- Agency for Healthcare Research and Quality,

a także polskich organizacji zajmujących się tematyką onkologiczną:

- Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- Polska Unia Onkologii

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej. Łącznie odnaleziono 4 zagraniczne rekomendacje dotyczące leczenia nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, gdzie wyłącznie w 2 publikacjach wymieniona została kapecytabina jako jeden z leków wchodzących w skład schematu chemioterapeutycznego. Żadna z odnalezionych rekomendacji nie pochodzi z Polski.

NCCN 2014[32]

Wytyczne postępowania klinicznego w leczeniu nowotworów o nieznannej lokalizacji pierwotnej (*Cancer of Unknown Primary - CUP*) - styczeń 2014

W przypadku możliwego różnicowania CUP jako gruczolakoraka autorzy wytycznych informują o testowanych nowych algorytmach leczenia zawierających teksany i/lub gemcytabinę w badaniach II fazy. Schneider i wsp. donoszą o oczekiwanej odpowiedzi na leczenie przy zastosowaniu schematów składających się z karboplatyny, gemcytabiny i kapecytabiny wśród pacjentów z dobrą prognozą leczenia. Mediana przeżycia bez remisji wynosiła 6,2 miesiące, roczne oraz dwuletnie przeżycie wynosiło odpowiednio 35,6% i 14,2%. Zastosowanie schematu leczenia składającego się z kapecytabiny wraz z oksaliplatyną zostało ocenione w badaniach II fazy w leczeniu pierwszej i drugiej linii. Leczenie skutkowało odsetkiem odpowiedzi od 12% do 19%, przeżyciem bez remisji w zakresie 2,3-3,7 miesiące oraz średnim przeżyciem 3,9-9,7 miesiące.

Rekomendacje zawierając informacje dotyczące różnych schematów leczenia CUP w przypadku oceny histopatologicznej wskazującej na gruczolakoraka. Zaliczane są do nich:

Tabela 6. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w przypadku nowotworu złośliwego o nieokreślonej lokalizacji w rozpoznaniu histopatologicznym zidentyfikowanym jako gruczolakorak.

Paclitaksel	200 mg/m ² /3h i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Paklitaksel	200 mg/m ² /1h i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6
Etopozyd	50 mg/dz. p.o. zamiennie z 100 mg/dz. p.o. - dni 1-10 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Docetaksel	65 mg/m ² i.v. - dzień 1
Karboplatyna	AUC = 6 - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Gemcytabina	1250 mg/m ² i.v. - dzień 1 i 8

Cisplatylna	100 mg/m ² i.v. - dzień 1 Powtarzać cykl co 3 tygodnie
Gemcytabina Docetaxel	1000 mg/m ² i.v. - dzień 1 i 8 75 mg/m ² i.v. - dzień 8 Powtarzać co 3 tygodnie
mFOLFOX6	Oksaliplatyna 85 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1 Leukoworyna 400 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1 5-FU 400 mg/m ² i.v. w bolusie - dzień 1 następnie 1200 mg/m ² /dz. przez 2 dni (łącznie 2400 mg/m ² przez 46-48h) wlew dożylny Powtarzać cykl co 2 tygodnie
CapeOX	Oksaliplatyna 130 mg/m ² i.v. przez 2h - dzień 1 Kapecytabina 850-1000 mg/m ² dwa razy dziennie p.o. przez 14 dni Powtarzać cykl co 3 tygodnie

ESMO 2010 [33]

Wytyczne praktyki klinicznej: Nowotwory złośliwe bez określenia umiejscowienia wytyczne Europejskiego Stowarzyszenia Onkologii Medycznej - diagnostyka, leczenie i katamneza.

Wśród schematów chemioterapeutycznych w leczeniu paliatywnym jedną z substancji jest kapecytabina. Poniższa tabela prezentuje rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w leczeniu paliatywnym o niskiej toksyczności dla pacjentów niskiego ryzyka:

Tabela 7. Rekomendowane schematy chemioterapeutyczne w leczeniu paliatywnym o niskiej toksyczności dla pacjentów niskiego ryzyka.

Chemioterapia (mg/m ²)	Czas podania	Interwał	Uwagi
Cisplatylna 60–75	dzień 1	co 3 tygodnie	pacjenci w dobrej kondycji, prawidłowo nawodnieni
Gemcytabina 1000	dzień 1-8		
Cisplatylna 75/etopoksyd 100	dni 1-3	``	Pacjenci ze zidentyfikowanych nowotworem o charakterze neuroendokrynnym, prawidłowo nawodnieni ogólnie dobrej kondycji
Paklitaksel 175/karboplatyna AUC 5	dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność
docetaksel 75/karboplatyna AUC 5	``	``	``
irynotekan 160/oksaliplatyna 80	``	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, należy obserwować neurotoksyczność i możliwe biegunki
Doustnie kapecytabina 2000 +/- oksaliplatyna 85–130	dni 1-14 dzień 1	``	Możliwość stosowania u pacjentów w trybie leczenia otwartego, możliwość wystąpienia neurotoksyczności oraz biegunek

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu uzyskania informacji nt. rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych kapecytabiny we wskazaniu C80 przeprowadzono wyszukiwania w dniach 15-16 stycznia, na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- 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

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji we wskazaniach pozarejestacyjnych.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Nie odnaleziono informacji dot. rekomendacji finansowania ze środków publicznych.

4.3. Podsumowanie rekomendacji

Tabela 8. Podsumowanie odnalezionych rekomendacji.

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Lek wymieniany w badaniach	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2014[32]		+		Kapecytabina jako jeden ze składników politerapii w leczeniu gruczolakoraków o nieokreślonej pierwotnej zmianie.
	Europa	ESMO 2010 [33]		+		Kapecytabina w schemacie leczenia paliatywnego.
	USA	NGC 2013 [34]				Brak informacji nt. chemioterapii z wykorzystaniem kapecytabiny.
	UK	NICE 2010 [35]				Brak informacji nt. chemioterapii z wykorzystaniem kapecytabiny.

5. Finansowanie ze środków publicznych

5.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Tabela 9. Zestawienie produktów leczniczych zawierających kapecytabinę refundowanych na terenie RP⁹.

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu (PLN)	Cena hurtowa brutto (PLN)	Wysokość limitu finansowania (PLN)	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
Capecitabinum	Xeloda, tabl. powł., 150 mg	60 tabl.	5909990893416	267,79	281,18	281,18	bezpłatne	0
	Xeloda, tabl. powł., 500 mg	120 tabl.	5909990893515	1776,33	1865,15	1865,15	bezpłatne	0

Tabela 10. Liczba wniosków i zgód na terapię kapecytabiną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C80 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej.

2012			2013		
Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
1	1	6700,84	1	1	2912,00

Źródło: korespondencja z NFZ

Uwaga analityka AOTM: Podsumowując, w przekazanym przez Prezesa NFZ zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości każdego z wnioskowanych cykli leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia pozycji „wartość leku dla cyklu - zgoda” czy jest to np. wartość uśredniona wynikająca z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Nie jest znana dokładna treść wniosku, dlatego też nie można określić czy zmiana nowotworowa została potwierdzona histopatologicznie i czy występowały inne dodatkowe przesłanki kliniczne do zastosowania terapii zawierającą kapecytabinę. Ponadto, nie można także stwierdzić, czy użycie kapecytabiny w/w wnioskach polegało na włączeniu jej do schematu leczenia czy też w monoterapii.

Tak przedstawione dane sprawiają, iż wnioskowanie dotyczące potencjalnej liczby pacjentów, a co za tym idzie kosztów związanych z przyznaniem zgód na refundację na podstawie tak przekazanych danych nie jest możliwe do przeprowadzenia.

⁹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

5.2. Stan Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

Na podstawie opinii ekspertów oraz literatury poświęconej leczeniu nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowienia, najczęściej wykorzystywanymi substancjami są 5-FU (pięć-fluorouracyl), oksaliplatyna oraz cisplatyna. Należy jednak wziąć pod uwagę fakt, że wymienione substancje występują często jako składnik schematu terapeutycznego.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA w rozpoznaniu C80 kapecytabina oraz DOTATATE-177Lu (DOTATATE znakowana Lutetem 177) są finansowane w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Tabela 11. Zestawienie kosztów poniesionych przez płatnika we wskazaniu C80 w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

Substancja we wskazaniu C80	2012			2013		
	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda [PLN]
Kapecytabina	1	1	6700,84	1	1	2912,00
DOTATATE + 177LU	2	7	180 441,00	1	4	100 245,00

Ze względu na brak informacji dot. liczby cykli w danych wniosku nie jest możliwe porównanie kwot między wymienionymi substancjami.

Dnia 14 stycznia 2014 zwrócono się do Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia pismem AOTM-OT-431-44(17)/PJ/2013 z prośbą o udostępnienie liczby chorych (unikalne, niepowtarzające się nr PESEL) z rozpoznaniem wg ICD-10: C80 celem zidentyfikowania komparatorów aktualnie refundowanych przez płatnika oraz kosztów leczenia w latach 2011-2013. Na dzień 04 lutego 2014 r. nie uzyskano odpowiedzi. W związku z powyższym nie jest możliwe zidentyfikowanie innych substancji, oprócz wyżej wymienionej, w przedmiotowym wskazaniu C80 stosowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W ramach wykazu leków refundowanych większość substancji refundowanych we wnioskowanych wskazaniach znajduje się w kategorii C (Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym).

Substancje czynne ciclosporinum, methotrexatum, octreotidum są refundowane ze środków publicznych w kategorii A - Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Szczegółowe warunki refundacji znajdują się w załącznikach w rozdziale 9 niniejszego opracowania, odpowiednio na stronach 77 oraz 85.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

Na potrzeby identyfikacji opracowań wtórnych i pierwotnych dotyczących oceny skuteczności zastosowania substancji czynnych: kapecytabina w omawianych wskazaniach pozarejestacyjnych przeszukano następujące bazy z datą odcięcia do 3 stycznia 2014 r:

- Medline/Pubmed (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9, strona 74)
- Embase/ OvidSP (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)
- The Cochrane Library/ Wiley Online Library (zastosowana strategia wyszukiwania – patrz rozdz. 9)

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

Populacja: nie ograniczono

Interwencja: leczenie kapecytabiną w chorobie w nowotworach o nieokreślonym umiejscowieniu (CUP-cancer of unknow primary)

Komparator: nie ograniczono

Punkty końcowe: nie ograniczono

Dodatkowe ograniczenia: do przeglądu kwalifikowano opracowania opublikowane wyłącznie w języku angielskim i polskim

Istotnym ograniczeniem niniejszego opracowania, jest realizacja przedmiotowej oceny przez wyłącznie jedną osobę (PJ). Z tego powodu opracowanie to nie spełnia warunków formalnych przeglądu systematycznego

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Odnaleziono łącznie 5 opracowań wtórnych. Jedno jest meta-analizą, kolejne spełnia kryteria przeglądu systematycznego i zawiera informacje dotyczące leczenia opartego o kapecytabinę w przebiegu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Pozostałe 3 publikacje są badaniami przeglądowymi jednak zostały wzięte pod uwagę ze względu na bogate piśmiennictwo. Po przeprowadzeniu szczegółowej analizy odnalezionych źródeł wszystkie publikacje, w przypadku leczenia kapecytabiną, oparte są o łącznie 4 badania kliniczne (I i II fazy, jednoramienne), które zostały także opisane w sekcji dot. bezpieczeństwa. Poniższe badania wtórne zawierają syntezę oraz wnioski autorów dotyczących włączonych do przeglądu systematycznego badań klinicznych.

Ponadto, przeprowadzono ilościową analizę w celu oszacowania sumarycznego odsetka pacjentów, u których nastąpiła najlepsza ogólna odpowiedź na leczenie. Wybrano 3 badania, gdzie schemat podania chemioterapii był taki sam.

Lee (2013) [36]

Ocena przeżycia chorych leczonych związkami platyny i teksanami w przebiegu choroby nowotworowej z nieokreślonym położeniem zmiany pierwotnej o słabej prognoście – przegląd systematyczny i meta-analiza.

Metodyka: Przegląd systematyczny baz medycznych: Embase, Pubmed oraz Cochrane. Wyselekcjonowano łącznie 32 badania. Meta-analiza porównująca rozmaite schematy leczenia, głównie oparte o teksany oraz

związki platyny, jednak wymienione zostały dwa badania kliniczne z wykorzystaniem kapecytabiny (Schneider 2007, Schuette 2009 opisane dokładnie w dalszej części raportu – strona 55).

Wyniki: Autorzy skupili się na porównaniu schematów terapeutycznych opartych tekksany oraz związki platyny, które między innymi zawierały kapecytabinę – lek ten stosowany jest także w leczeniu nowotworów złośliwych o nieokreślonym umiejscowieniu pierwotnym. Ze względu na niewielką ilość badań (2) włączonych do analizy, nie możliwe jest wiarygodne oszacowanie efektywności klinicznej w porównaniu do pozostałych schematów chemioterapeutycznych. Autorzy nie wskazują na szczególną efektywność kliniczną kapecytabiny w części podsumowującej. W końcowej ocenie autorzy wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki (nie-platyny) nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub tekksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ($p=0,03$) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ($p=0,05$).

Amela (2012) [37]

Leczenie nowotworów złośliwych o nieznannej lokalizacji zmiany pierwotnej o złym rokowaniu - synteza literatury.

Metodyka: Przegląd systematyczny bazy Medline, w przypadku badań drugiej fazy ujęto literaturę opublikowaną w języku angielskim w latach 1997-2011. Nie określono jednak kryteriów ewaluacji literatury i kto dokonywał oceny.

Wnioski: Publikacja dotyczy ogólnie leczenie nowotworów złośliwych bez określenia lokalizacji. Wśród opracowanych publikacji odnaleziono 4 badania II fazy, gdzie kapecytabina została wykorzystana jako składnik schematu terapeutycznego. Wybrane procesy terapeutyczne dotyczyły I i II linii leczenia. Rezultaty wymienionych badań zostały przedstawione w poniższej tabeli.

Tabela 12. Zestawienie wyników badań klinicznych gdzie schemat terapeutyczny zawierał m.in. kapecytabinę w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.

Leczenie	Badanie	Schemat terapeutyczny	N	Najlepsza obiektywnie zaobserwowana odpowiedź na leczenie (95%CI)	Stan choroby - stan stabilny + odpowiedź na leczenie (95%CI)	Mediana czasu przeżycia bez progresji (miesiące)	Mediana ogólnego czasu przeżycia (miesiące)
I linia	Schneider (2007)	Ca: AUC 5 (21 dni) G: 1000mg/m ² dzień 1 i 8 CPD: 1600mg/m ² dni 1-14 p.o.	33	13/33 39,4% (22,7-56,0)	20/33 60,6% (43,9-77,3)	4,5	7,6
	Shuette (2009)	Ox: 130 mg/m ² dzień 1 (cykl 21 dni) CPD: 2000 mg/m ² (dni 1-14)	51	6/51 11,7% (2,9-20,6)		2,5	7,5
II linia	Hainsworth (2010)	Ox: 130mg/m ² dzień 1 (cykl 21 dni) CPD: 2000 mg/m ² dni 1-14	48	9/48 18,8% (7,7-29,7)	31/48 64,6% (51,0-78,1)	3,7	9,7
	Moller (2010)	Ox: 130mg/m ² dzień 1 (cykl 21 dni) CPD: 2000 mg/m ² dni 1-14	25	3/23 13% (4,2-33,5)		2,3 (1,8-2,8)	3,9 (1,9-5,9)

Ox - oksaliplatyna; CPD - kapecytabina; Ca - karboplatyna;

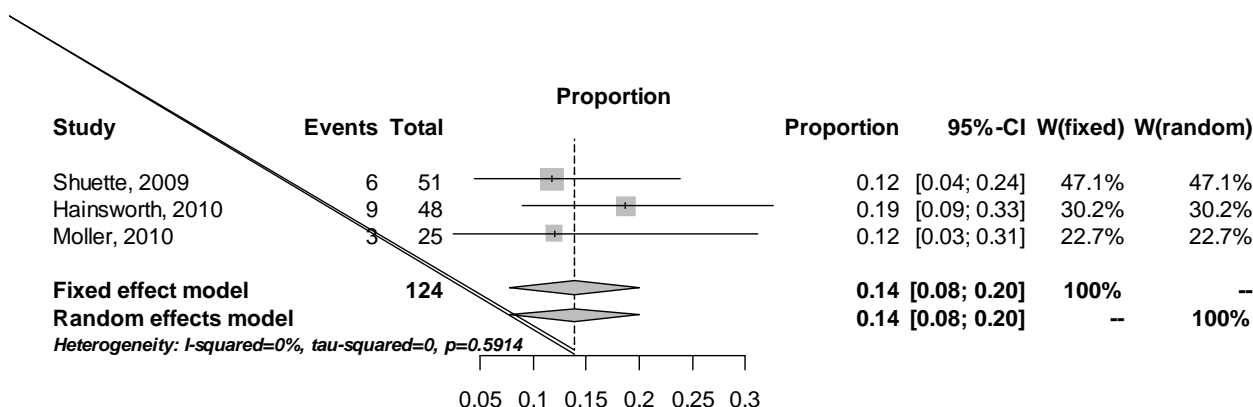
Wnioski:

Brakuje jednoznacznej odpowiedzi na pytanie dot. leczenie nowotworów o nieokreślonej lokalizacji, ze względu na niewielką liczbę badań III fazy. Przeprowadzone analizy oparte są o szereg badań II fazy, jednak trudnym zadaniem jest oszacowanie wpływu i efektywności wybranych schematów terapeutycznych (nie tylko tych zawierających kapecytabinę) - większość doniesień pochodzi z badań nierandomizowanych, jednoramiennych.

Przegląd nie pozwala na zidentyfikowanie jednoznacznie efektywnej terapii nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej. Nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związek platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkowi platyny: teksany czy antymetabolity jak gemcytabina.

Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Komentarz analityka:



Rysunek 3. Wyniki meta-analizy 3 badań pierwotnych oceniających efektywność leczenia schematem zawierającym kapecytabinę i oksaliplatynę pacjentów cierpiących na nowotwór o nieokreślonej lokalizacji zmiany pierwotnej (opracowanie własne¹⁰).

Wyselekcjonowane zostały 3 badania, w których wykorzystano ten sam schemat leczenia (Rysunek 3), badanie Schneider 2007 zostało wyłączone ze względu na inne parametry zastosowanej interwencji, ponadto dotyczyło ono badania I linii w przeciwieństwie do pozostałych. Dokonane obliczenie sumaryczne odsetka pacjentów o najlepszej obiektywnej zaobserwowanej odpowiedzi na leczenie wynosi 14% 95%CI 8%-20%, w modelu o stałym i zmiennym efekcie. Test na heterogeniczność nie daje podstaw do odrzucenia hipotezy o tożsamej wariancji pomiędzy badaniami, $p=0,59$ (test dokładny). Wartość I^2 wynosi zero, zatem można założyć, że badania charakteryzuje homogeniczność, jednak ze względu na niewielką próbę, przedstawiony wynik nie przedstawia rzeczywistej wielkości podobieństwa włączonych badań.

Natoli (2011); Massard (2010); Stella (2012) [38–40]

Przeglądy literatury dot. nowotworów złośliwych o niezlokalizowanej zmianie pierwotnej.

Metodyka: nie została sprecyzowana, zatem publikacje nie spełniają wymogów przeglądu systematycznego, jednak przedstawione piśmiennictwo jest bardzo bogate.

Wnioski: Autorzy przytaczają badania uprzednio wymienione. Przedstawione wyniki badań są tożsame, jednak rozważania autorów nie są skupione na porównaniu schematów chemioterapeutycznych.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

¹⁰ Obliczenia dokonano wykorzystując pakiet statystyczny CRAN R (3.0.2) oraz rozszerzenie meta (3.1-2).

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja		Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Kontrolna	Typ badania	
Hainsworth 2010 [41] (Częściowo sponsorowane przez Sanofi Aventis oraz Roche, Inc.) Leczenie II linii, terapia ratunkowa w przebiegu CUP	Wybrano 48 pacjentów.	<p>Histologicznie oraz cytologicznie potwierdzony nowotwór o nieokreślonej zmianie pierwotnej, włączając: gruczolakoraki, niezróżnicowane gruczolakoraki, niezróżnicowane nowotwory płaskonabłonkowe, słabo zróżnicowane nowotwory neuroendokrynne.</p> <p>Pacjenci zakwalifikowani do badania musieli posiadać pełną diagnostykę w celu wykluczenia istnienia zidentyfikowanych zmian pierwotnych. Ponadto, każdy pacjent powinien być poddany wcześniej leczeniu chemioterapeutycznemu wykluczając oksaliplatinę, kapecytabinę oraz fluorouracyl. Mogli być także poddaniu uprzednio immunoterapii.</p> <p>Stan ogólny (wg. ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) oceniony na 0, 1 lub 2; poziom leukocytów ≥ 3500microL, płytki $\geq 100\ 000$/microL, poziom bilirubiny w surowicy $< 1,5$ razy górnej granicy normy, poziom kreatyniny w surowicy < 2 mg/dL, możliwość doustnego przyjmowania leków, wiek powyżej 18 lat.</p>	<p>Chemioterapia w ciągu 3 od momentu kwalifikacji do badania.</p> <p>Inne zmiany nowotworowe w ostatnich 5 latach od badania</p> <p>Klinicznie istotna ChSN lub zawał serca w ostatnich 6 miesiącach</p> <p>Neuropatia obwodowa (poziom > 1)</p> <p>Upośledzenie dehydrogenazy dihydropyrimidynowej</p> <p>ciąża, laktacja</p> <p>Pacjenci ze śródmiaższowymi przerzutami do mózgu mogli zostać włączeniu wyłącznie gdy zmiany zostały usunięte chirurgicznie lub poprzez radioterapię z niewielkimi zaburzeniami neurologicznymi oraz bez sterydoterapii.</p>	<p>cykl 21-dniowy; oksaliplatiną 130mg/m2 i.v. - dzień 1; kapecytabina 1000mg/m2 p.o. 2x dziennie - dni 1-14; wszyscy pacjenci zostali poddani leczeniu przeciwwymiotnemu przed podaniem oksaliplatiną.</p> <p>Po dwóch cyklach leczenia pacjenci zostali poddani badaniu obrazowemu wszystkich zidentyfikowanych zmian.</p> <p>Pacjenci ze zmianami stabilnymi oraz z odpowiedzią na leczenie zostali poddani kolejnym cykлом leczenia. Pacjenci bez odpowiedzi na leczenie zostali wyłączeni z badania.</p> <p>Pacjenci w zależności od odpowiedzi na leczenie i stopień toksyczności mieli zmodyfikowaną dawkę podawanego leku.</p>	brak grupy kontrolnej	<p>II fazy, bez grupy kontrolnej (jednoramienne), nierandomizowane; spodziewany był odsetek odpowiedzi powyżej 20%. oraz czas przeżycia więcej niż 6mcy.</p> <p>Analiza intention-to-treat.</p>	<p>odpowiedź na leczenie wg skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); czas przeżycia bez progresji; ogólny czas przeżycia</p>
Moller 2010 [42] Autorzy nie zdeklarowali konfliktu	Pacjenci z niezidentyfikowaną formą zmiany pierwotnej (wg	Pacjenci z nowotworem bez określenia umiejscowienia.	<input type="checkbox"/> pacjenci z dobrą prognozą oraz możliwością zidentyfikowania	<p>Kapecytabina p.o. 1000mg/m2 dwa razy dziennie, dni 1-14, oksaliplatiną 130 mg/m2 i.v. - dzień 1 cyklu;</p>	brak grupy kontrolnej	<p>II fazy, bez grupy kontrolnej, nierandomizowane; toksyczność została</p>	<p>czas przeżycia bez progresji, ogólny czas przeżycia, obiektywna odpowiedź na leczenie.</p>

interesów.	kryteriów ESMO)	zmiany pierwotnej.	cykl 21 dniowy	oceniona wg kryteriów CTCAE			
	N=25		Pacjenci w zależności od odpowiedzi na leczenie i stopień toksyczności mieli zmodyfikowaną dawkę podawanego leku. 25% redukcji kapecytabiny w przypadku toksyczności hematologicznej 3 lub 4 stopnia; W przypadku wystąpienia neuropatii 25% redukcji oksaliplatyny.	Analiza intention-to-treat.			
Schuette 2009 [43] (badanie wieloośrodkowe) Katharina Shuette – nie zadeklarowała konfliktu interesów. Gunnar Folprecht – honorarium Sanofi Aventis, Roche. Środki finansowe badania: Merck-Serono, Sanofi Aventis . Albrecht Kretschmar – honorarium Roche Hartmut Link – wsparcie od Online-Projects, Sanofi Aventis, Roche Claus-Henning Kohne – nie zadeklarował konfliktu interesów Viktor Grunwald – nie zadeklarował konfliktu interesów Michael Stahl – należy do grupy doradczej Roche Gerdt Hubner – finansowanie badania: Roche,	N=51	Pacjenci z histologicznie potwierdzoną zmianą nowotworową o nieznanym lokalizacji pierwotnej.	Diagnoza potwierdzająca dobrą prognozykę innym potwierdzonym leczeniem: kobiety z potwierdzonym gruczolakorakiem w węzłach pachowych lub jamy otrzewnej, mężczyźni: podwyższony poziom PSA mogący wskazywać na raka komórek germinalnych). Pacjenci z histologicznie potwierdzonym nowotworem neuroendokrynnym lub kolczystokomórkowym. Stan ogólny (wg. ECOG - Eastern Cooperative Oncology Group) oceniony powyżej 2.	cykl 21-dniowy; oksaliplatyna 130mg/m ² i.v. - dzień 1; kapecytabina 1000mg/m ² p.o. 2x dziennie - dni 1-14; maksymalnie 6 cykli	brak grupy kontrolnej	II fazy, bez grupy kontrolnej, nierandomizowane; Zgodnie z analizą czułości obliczono, że leczenie jest odrzucone gdy odsetek odpowiedzi jest mniejszy niż 36%; (test czułości, przy założeniu wielkości efektu 20%, prawdopodobieństwo błędu pierwszego stopnia alfa 0,05, moc testu 80%) Oczekiwano, że wszyscy pacjenci osiągną lepszą odpowiedź na leczenie w porównaniu do chemioterapii standardowej o założonej wartości rzędu 20%. Analiza intention-to-treat.	Odsetek odpowiedzi na leczenie wg skali RECIST. Czas przeżycia bez progresji, ogólny czas przeżycia.

Sanofi Aventis

Schneider 2007 [44]

Pacjenci cierpiący na nowotwór bez określenia jego lokalizacji pierwotnej.

N=33

Histologicznie potwierdzone zmiany przerzutowe bez określenia zmiany pierwotnej. Przeprowadzone badania fizykalne oraz laboratoryjne wykluczające możliwe do zidentyfikowania zmiany pierwotne.

Wiek powyżej 18 lat.

Stan ogólny (wg Zubrod)

<=2; poziom neutrofilii >=1500/mm³, płytki krwi >=100 000/mm³, kreatynina w surowicy <-2,0mg/dL, bilirubina <= mg/dL W przypadku pacjentów w wieku reprodukcyjnym zastosowano antykoncepcję.

Dopuszczalne było uprzednie leczenie chemioterapeutyczne wykluczając karboplatynę, gemcytabinę i kapecytabinę.

Występowanie przerzutów do mózgu.

Pacjenci ze zmianą nadającą się do leczenia o udowodnionej skuteczności (wyodrębniony rak kolczystokomórkowy obecny w węzłach szyjnych, wyizolowana limfadenopatia pachowa, obecność zmian rakowych otrzewnej, mężczyźni <50r.ż. ze słabo zróżnicowanym nowotworem śródpiersia lub przestrzeni zaotrzewnowej)

Brak innych systemowych zmian nowotworowych.

Brak innych poważnych schorzeń włączając zaburzenia psychiatryczne.

Cykl 21-dniowy.

Carboplatyna AUC 5mg/dL x minuta — wlew 30 minutowy po podaniu gemcytabiny w dawce 1000 mg/m² - dzień 1.

Dodatkowo gemcytabina w tej samej dawce 8 dnia.

Kapecytabina p.o. dwa razy dziennie, łączna dzienna dawka 1600mg/m² — dni 1-14

Dawki były modyfikowane w zależności od występującej toksyczności. Cykl leczenia mógł być kontynuowany gdy całkowita liczba neutrofilii (ANC) >= 1500/mm³, płytki krwi >=100 000/mm³ w niehematologicznych objawach toksyczności <= 1. Dawki gemcytabiny oraz karboplatyny były modyfikowane w przypadku toksyczności hematologicznej. W 8 dniu leczenia gemcytabina była podawana w pełnej dawce gdy ANC >=1000/mm³, płytki krwi >=75 000/mm³. W przypadku gdy ANC jest w zakresie 500-1000/mm³ lub liczba płytek jest w zakresie 51 000-75 000/mm³ gemcytabina została zredukowana o 50%. W przypadku ANC < 500/mm³ lub liczby płytek krwi <= 50000/mm³ gemcytabina została odstawiona. Gdy gemcytabina została odstawiona, karboplatyna i gemcytabina zostały zredukowane o 20% w kolejnych cyklach leczenia. Następnie parametry krwi zostały zmierzone w 15 dniu cykli 1 i 2 - jeśli zaobserwowano trombocytopenię 4 stopnia toksyczności kolejne dawki karboplatyny i gemcytabiny były zmniejszane o 20%.

brak grupy kontrolnej

II fazy, bez grupy kontrolnej (jedoramienne), nierandomizowane;

Analiza intention-to-treat.

odpowiedź na leczenie wg skali RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors); czas przeżycia bez progresji; ogólny czas przeżycia

W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z przyjmowaniem kapecytabiny o poziomie ≥ 2 wstrzymywano podawanie leku do momentu zmniejszenia toksyczności do poziomu ≤ 1 stopnia, a dawka w kolejnych cyklach została zmniejszona o 25% w przypadku toksyczności na poziomie 2 i 50% w przypadku wystąpienia toksyczności na poziomie 3 lub 4. W przypadku występowania toksyczności niehematologicznej o stopniu powyżej 3 niezależnie od podawanej substancji, leczenie było wstrzymywane do momentu redukcji toksyczności do poziomu ≤ 1 , a dawka leków była redukowana o 20%. Zmiany dawek nie były dopuszczalne, za wyjątkiem redukcji dawki gemcytabiny 8 dnia cyklu.

Tabela 14. Wyniki badań klinicznych włączonych do analizy.

Punkty końcowe	Hainsworth 2010		Moller 2010		Schuette 2009		Schneider 2007 (leczenie I linii)	
	Interwencja	Wynik analizy	Interwencja	Wynik analizy	Interwencja	Wynik analizy	Interwencja	Wyniki analizy
	N=48		N=23		N=51		N=33	
Odsetek najlepszej możliwej odpowiedzi na leczenie	n=9; 19% (95%CI 7%-31%)	Autorzy podkreślają znaczenie wykorzystanie schematu (oksaliplatyna oraz kapecytabina) w terapii ratunkowej, wymagane są jednak dalsze badania nad wykorzystaniem tej chemioterapii w leczeniu nowotworów o nieokreślonej lokalizacji I linii oraz w połączeniu z bewacyzumabem. Wykorzystanie schematów opartych o oksaliplatynę w przypadku nowotworów o nieokreślonej lokalizacji o przypuszczanym pochodzeniu z układu żołądkowo-jelitowego.	n=3; 13%; 95% CI (4.2-33.5%)	Autorzy podkreślają relatywnie wysoki odsetek pacjentów przeżywiających 1 rok od momentu rozpoczęcia leczenia (I linii leczenia) prawdopodobnie przez kolejną chemioterapię opartą o kapecytabinę i oksaliplatynę (II linia leczenia), bądź przez fakt, że wśród 3 pacjentów udało się ostatecznie zidentyfikować zmianę pierwotną i poddane ich odpowiedniej terapii celowanej. Autorzy wskazują na potrzebę dalszego badania terapii nowotworów o nieokreślonej lokalizacji.	11,7% (95%CI 4,4-23,9%)	Autorzy zwracają uwagę na niesatysfakcjonujący rezultat badania. Zważywszy na szeroki zakres przedziału ufności odsetka odpowiedzi na leczenie (4,4-23,9), prawdopodobieństwo udowodnienia zwiększonej skuteczności leczenia opartego o kapecytabinę i oksaliplatynę względem schematów opartych na teksanach jest niewielkie.	n=13; (39.4%; 95% CI, 22.9%–57.9%)	Zgodnie z doniesieniami badań autopsyjnych w przypadku zmian pierwotnych zlokalizowanych w płucach karboplatyna, paklitaksel są rozsądną opcją terapeutyczną. Jeżeli zmiana pierwotna znajduje się poniżej przeponą, wątroba jest często narządem dającym przerzuty, tym samym fluoropirymidyna lub gemcytabina mogą być bardziej efektywne. Leczenie 3-lekowe składające się z karboplatyny, gemcytabiny i kapecytabiny wykazuje efektywność przeciwdziałaniu nowotworom o nieokreślonej lokalizacji szczególnie wśród pacjentów, u których zmiany dotyczą wątroby.
Osetek stabilnej choroby	n=22; 46%				n=19; 37,3% (95%CI 24,1-51,9%)			
Odsetek braku odpowiedzi	n=5;							
Mediana czasu przeżycia bez progresji (PFS)	3,7 mcy (95%CI 2,6-9,7)		2,3 mcy (95% CI 1,8–2,8 mcy)		2,5mcy (95%CI 1,6-3,4)		6.2 mcy (95% CI, 5.4–8.0)	
Odsetek pacjentów przeżywiających bez progresji (1 rok)	22%		n=2; 8%					
Mediana ogólnego czasu przeżycia	9,7 mcy (95%CI 5,6-13,5)		3.9 mcy (95% CI 1.9–5.9)		7,5 mcy (95%CI 6,4-8,6)		7.6 mcy (95% CI, 6.3–14.1 mcy)	

		mcy),	
Odsetek ogólnie przeżywających pacjentów (1 rok)	40%	n=8; 32%	35.6% (95% CI, 19.7%–51.8%)
Odsetek ogólnie przeżywających pacjentów (2 lata)	12%	n=3; 12%	14.2% (95% CI, 4.6%–29.1%)
Mediana czasu trwania odpowiedzi			3,9mcy (zakres: 1.4-11,2)

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Poniższe tabele zawierają zestawienie działań niepożądanych w terapii kapecytabiną.

Tabela 15. Wykaz działań niepożądanych leku występujących u pacjentów leczonych kapecytabiną w monoterapii [29].

Układ narząd	Bardzo często (Wszystkie stopnie)	Często (Wszystkie stopnie)	Niezbyt często Ciężkie i (lub) zagrażające życiu (stopień 3-4) lub uważane za istotne medycznie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	zakażenia wirusem opryszczki, zapalenia nosogardła, zakażenia dolnych dróg oddechowych	posocznica, zakażenie dróg moczowych, zapalenie tkanki podskórnej, zapalenie migdałków, zapalenie gardła, kandydoza jamy ustnej, grypa, nieżyt żołądkowojelitowy, zakażenia grzybicze, zakażenia, ropień zęba
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone	-	-	tłuszczak
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	-	neutropenia, niedokrwistość	gorączka neutropeniczna, pancytopenia, granulocytopenia, trombocytopenia, leukopenia, niedokrwistość hemolityczna, zwiększenie wartości INR (międzynarodowy współczynnik znormalizowany)/ zwiększony czas protrombinowy
Zaburzenia układu immunologicznego	-	-	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	jadłowstręt	odwodnienie, zmniejszenie masy ciała	cukrzyca, hipokaliemia, zaburzenia łaknienia, niedożywienie, hipertriglicerydemia
Zaburzenia psychiczne	-	bezsensowność, depresja	stan splątania, napady paniki, nastrój przygnębienia, zmniejszenie libido
Zaburzenia układu nerwowego	-	bóle głowy, letarg, zawroty głowy, parestezje, zaburzenia smaku	
	afazja, pogorszenie pamięci, ataksja, omdlenia, zaburzenia równowagi, zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa		
Zaburzenia oka	-	zwiększone łzawienie, zapalenie spojówek, podrażnienie oka zmniejszenie ostrości	widzenia, podwójne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	-	-	zawroty głowy, bóle uszu
Zaburzenia serca	-	-	niestabilna dławica piersiowa, dławica piersiowa, niedokrwienie mięśnia sercowego, migotanie przedsionków, zaburzenia rytmu, tachykardia, tachykardia zatokowa, kołatanie serca
Zaburzenia naczyniowe	-	zakrzepowe zapalenie żył	zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, wybroczyny punkt kowate, niedociśnienie, uderzenia gorąca, obwodowe uczucie zimna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej	-	duszność, krwawienie z nosa,	zatorowość płucna, odma płucna, krwiopłucie, astma,

<i>i śródpiersia</i>			kaszel, płynotok	duszność wysiłkowa
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej, bóle brzucha		krwawienie z przewodu pokarmowego, zaparcia, bóle w górnej części brzucha, objawy dyspeptyczne, wzdęcia, suchość w ustach, luźne stolce	niedrożność jelit, wodobrzusze, zapalenie jelit, zapalenie błony śluzowej żołądka, zaburzenia połykania, bóle w dolnej części brzucha, zapalenie przełyku, uczucie dyskomfortu w obrębie brzucha, refluks żołądkowoprzełykowy, zapalenie okrężnicy, krew w stolcu
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	-		hiperbilirubinemia, odchylenia wyników testów wątrobowych	żółtaczka
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	zespół erytrodstezji dłoniowo-podeszwowej		wysypka, łysienie, rumień, suchość skóry, świąd, hiperpigmentacja skóry, wysypka plamista, łuszczenie skóry, zapalenie skóry, zaburzenia pigmentacji, zmiany w obrębie paznokci	pęcherz, owrzodzenie skóry, wysypka, pokrzywka, reakcje nadwrażliwości na światło, rumień dłoniowy, obrzęk twarzy, plamica, nawrót objawów popromiennych po kolejnym podaniu leku
<i>Zaburzenia mięśniowoszkieletowe i tkanki łącznej</i>	-		bóle kończyn, bóle pleców, bóle stawów	obrzęk stawów, bóle kości, bóle twarzy, sztywność mięśniowoszkieletowa, osłabienie mięśni
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	-	-		wodonercze, nietrzymanie moczu, krwiomocz, oddawanie moczu w nocy, zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	-	-		krwawienia z narządów rodnych
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	zmęczenie, astenia		gorączka, obrzęk obwodowy, złe samopoczucie, ból w klatce piersiowej	obrzęki, dreszcze, objawy grypopodobne, sztywnienie mięśni, zwiększenie temperatury ciała

W celu klasyfikacji częstości występowania działań niepożądanych leku przyjęto następujące przedziały: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i bardzo rzadko ($< 1/10000$). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane leku są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 16. Zestawienie powiązanych działań niepożądanych leku, zaobserwowanych u pacjentów leczonych kapecytabiną dodatkowo w stosunku do działań niepożądanych odnotowanych podczas monoterapii kapecytabiną lub kwalifikujących się do wyższej grupy pod względem częstości występowania w porównaniu z monoterapią kapecytabiną[29].

Układ/narząd	Bardzo częste Wszystkie stopnie	Częste Wszystkie stopnie
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	-	półpasiec, zakażenie układu moczowego, kandydoza jamy ustnej, zakażenie górnych dróg oddechowych, nieżyt nosa, grypa, +zakażenie, opryszczka wargowa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	+neutropenia, +leukopenia, +niedokrwistość, +gorączka neutropeniczna, małopłytkowość	depresja szp ku kostnego, +gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	-	nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie łaknienia	hipokalemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hipokalcemia, hiperglikemia
Zaburzenia psychiczne	-	zaburzenia snu, niepokój
Zaburzenia układu nerwowego	parestezje i zaburzenia czucia, neuropatia obwodowa, obwodowa neuropatia czuciowa, nieprawidłowe odczuwanie smaku, bóle głowy	neurotoksyczność, drżenia, nerwoból, reakcje nadwrażliwości, niedoczulica
Zaburzenia oka	nadmierne łzawienie	zaburzenia widzenia, zespół suchego oka, ból oka, zaburzenie widzenia, nieostre widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika	-	szумы uszne, niedosłuch
Zaburzenia serca	-	migotanie przedsionków, niedokrwienie/zawał serca
Zaburzenia naczyniowe	obrzęki kończyn dolnych, nadciśnienie tętnicze, +zatorowość i zakrzepica	uderzenia gorąca, hipotonia, przełom nadciśnieniowy, nagłe zaczerwienienie twarzy, zapalenie żyły
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	ból gardła, zaburzenia czuci w obrębie gardła	czkawka, ból gardła i krtani, dysfonia
Zaburzenia żołądka i jelit	zaparcia, niestrawność	Krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego, owrzodzenia jamy ustnej, zapalenie żołądka, powiększenie obwodu brzucha, choroba refluksowa żołądkowoprzełykowa, ból w jamie ustnej, zaburzenia polykania, krwawienie z odbytnicy, bóle w podbrzuszu, pieczenie w jamie ustnej, zaburzenia czucia w okolicy ust, niedoczulica okolicy ust, uczucie dyskomfortu w jamie brzusznej
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	-	zaburzenia czynności wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	łyśnienie, zaburzenia dotyczące paznokci	nadmierna potliwość, wysypka rumieniowa, pokrzywka, poty nocne
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	bóle mięśni, bóle stawów, bóle kończyn łącznej	ból szczęki, skurcze mięśni, szczykościsk, osłabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	-	krwimocz, białkomocz, spadek klirensu nerkowego kreatyniny, bolesne oddawanie moczu (dyzuria)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania leku	gorączka, osłabienie, +senność, nietolerancja temperatur	zapalenie błony śluzowej, bóle kończyn, ból, dreszcze, ból w klatce piersiowej, objawy grypopodobne, +gorączka, reakcja związana z podaniem wlewu, reakcja w miejscu iniekcji, ból w miejscu podania wlewu, ból w miejscu iniekcji
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	-	stłuczenia

+ Dla każdego terminu częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych wszystkich stopni nasilenia. W przypadku terminów oznaczonych znakiem „+” częstość została określona w odniesieniu do działań niepożądanych stopnia 3–4. Działania niepożądane są dodawane według najwyższej częstości występowania odnotowanej w którymkolwiek z dużych badań z zastosowaniem leczenia skojarzonego.

Przeciwwskazania [30]:

Ciężkie i nietypowe odczyny na leczenie pochodnymi fluoropirymidyny w wywiadzie, nadwrażliwość na kapecytabinę, fluorouracyl lub którykolwiek składnik preparatu, niedobór dehydrogenazy pirymidynowej (DPD), ciężka leukopenia, neutropenia lub małopłytkowość, ciężka niewydolność wątroby, ciężka niewydolność nerek (klirens kreatyniny <30 ml/min), ciąża, okres karmienia piersią; nie stosować u chorych leczonych sorywudyną lub jej analogami, np. brywudyną; stosując kapecytabinę w leczeniu skojarzonym, należy również uwzględnić przeciwwskazania do stosowania leku podawanego w skojarzeniu. W przypadku wystąpienia nasilonej biegunki (2.–4. stopień wg NCIC CTC) konieczne może być zmniejszenie dawki. Podczas leczenia należy zapobiegać wystąpieniu odwodnienia, w razie jego wystąpienia należy je odpowiednio korygować; w przypadku odwodnienia ≥ 2 . stopnia należy przerwać podawanie kapecytabiny do czasu jego ustąpienia; po wznowieniu leczenia konieczna może być modyfikacja dawkowania. W przypadku wystąpienia zespołu dłoniowo-podeszwowego (erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa) 2. lub 3. stopnia należy przerwać leczenie kapecytabiną do czasu jego ustąpienia lub złagodzenia do stopnia 1.; kolejne dawki leku należy zmniejszyć. Należy zachować szczególną ostrożność u chorych z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca, chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie, chorych z uprzednio stwierdzoną hipo- lub hiperkalcemią, chorych z chorobami ośrodkowego i obwodowego układu nerwowego, np.: przerzutami do OUN, neuropatiami, chorych na cukrzycę lub z zaburzeniami elektrolitowymi. Zachować ostrożność u chorych z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby. Należy przerwać leczenie w przypadku zwiększenia stężenia bilirubiny powyżej 3-krotnej wartości górnej granicy normy lub zwiększenia aktywności aminotransferaz powyżej 2,5-krotnej wartości górnej granicy normy. U osób z umiarkowaną niewydolnością nerek działania niepożądane 3. i 4. stopnia mogą występować częściej. Nie badano skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u dzieci. Ze względu na zawartość laktozy nie stosować leku u chorych z nietolerancją galaktozy, pierwotnym niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Przedawkowanie:

Objawy ostrego przedawkowania obejmują: nudności, wymioty, biegunkę, zapalenie śluzówek, podrażnienie i krwawienie z przewodu pokarmowego, oraz zahamowanie czynności szpiku. Leczenie przedawkowania powinno obejmować typowe w takich przypadkach postępowanie polegające na zwalczaniu obserwowanych objawów klinicznych i zapobieganiu rozwojowi powikłań.

Na podstawie wyżej wymienionych pierwotnych badań klinicznych zestawiono informacje dotyczące toksyczności podczas leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji stosując schematy zawierające kapecytabinę. Dokładny skład schematów chemioterapeutycznych został opisany w na stronie 56. Należy zwrócić uwagę, że kapecytabina występuje z innymi lekami i w różnych dawkach, dlatego też toksyczność zaobserwowana podczas badań niekoniecznie jest wyłącznie związana z faktem podawania kapecytabiny.

Poniżej przedstawiono profil bezpieczeństwa z 4 badań klinicznych z zastosowaniem schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa.

Punkty końcowe	Hainsworth (2010) [41] N = 48		Moller (2010) [42] N=99 cykli; 25 pacjentów				Schuette (2009) [43] N=51 pacjentów			Schneider (2007) [44] N = 33 pacjentów		
	Toksyczność 3 stopnia	Toksyczność 4 stopnia	Toksyczność 1 stopnia	Toksyczność 2 stopnia	Toksyczność 3 stopnia	Toksyczność 4 stopnia	Wszystkie stopnie toksyczności	Toksyczność 3 stopnia	Toksyczność 4 stopnia	Toksyczność 3 stopnia	Toksyczność 4 stopnia	Toksyczność 5 stopnia
Neutropenia	3 (6%)	0	5 (5,1%)	3 (3,0%)	0	1 (1%)	3,9%	0%	0%	10 (30,3%)	12 (36%)	0
Trombocytopenia	4 (8%)	2 (4%)	53 (53,3%)	8 (8,1%)	3 (3,0%)		20,4%	2%	0%	9 (27,2%)	7 (21,2%)	0
Anemia	0	1 (2%)	36 (36,4%)	17(17,2%)	0	0	49%	3,9%	0%	11 (33,3%)	0	0
Gorączka neutropeniczna	0	1 (2%)				1 (1%)				2 (6%)	0	0
Zaparcia										1 (3%)	0	0
Nudności i wymioty	24 (50%)	2 (4%)	nudności 34 (34,3%); wymioty 7 (7,1%)	14 (14,1%) 9 (9,1%)	2 (2%) 2 (2%)	0	(nudności) 60,8% (wymioty) 37,3%	0%	0%	5 (15,1%)	1 (3%)	0
Odwodnienie	9 (19%)	0										
Biegunka	2 (4%)	1 (2%)	10 (10,1%)	5 (5,1%)	1 (1%)	0	43,2%	3,9%	0%	1 (3%)	0	0
Neuropatia obwodowa	2 (4%)	0										
Zapalenie błon śluzowych	2 (4%)	0	4 (4%)	1 (1%)	0	0	5,9%	2%	0%	2 (6%)	0	0
Leczenie szpitalne	13 (27%)											
Zgon	0											
Oslabienie			43 (43,4%)	13 913,1%)	4 (4%)	0	47,1%	5,9%	3,9%	2 (6%)	0	0
Erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa			5 (5,1%)	4 (4%)	0	0						
Sepsa										3 (9%)	0	1 (3%)
Hepatotoksyczność							21,6%	3,9%	0%	1 (3%)	0	0
Gorączka (nieneutropeniczna)							9,8%	2,0%	0%	2 (6%)	0	0
Leukopenia							13,8%	0%	0%	18 (54,5%)	3 (9%)	0
Zakrzepica żył głębokich/zator płucny										2 (6%)	0	1 (3%)
Neurotoksyczność							58,8%	2,0%	0%			

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Nie odnaleziono dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania kapecytabiny na stronach URPL, EMA i FDA.

Na podstawie charakterystyki produktu leczniczego dołączono dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu Xeloda (kapectabiny).[45]

Niektóre choroby i inne okoliczności mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania lub wskazanie do zmiany dawkowania preparatu. W pewnych sytuacjach może okazać się konieczne przeprowadzenie określonych badań kontrolnych. Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej.

Lekarz zaleci regularne badania hematologiczne a wyniki tych badań (zmniejszenie liczby granulocytów obojętnochłonnych [neutrofilów], zmniejszenie liczby płytek krwi [trombocytów]) mogą stanowić wskazanie do przerwania leczenia.

Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem preparatu jest odwracalna i nie wymaga bezwzględnego zaprzestania stosowania preparatu; niekiedy konieczne jest dostosowanie dawek lub tymczasowe zaprzestanie leczenia.

U osób, u których wystąpi ciężka biegunka i/lub wymioty należy uzupełniać płyny i elektrolity aby zapobiec odwodnieniu; u tych osób lekarz może zalecić zmniejszenie dawki preparatu, zaprzestanie leczenia do czasu uzyskania wystarczającego nawodnienia a także stosowanie leków przeciwbiegunkowych (np. loperamid).

Z leczeniem może być związane wystąpienie zespołu dłoniowo–podeszwowego (określanego także jako erytrodyzestezja dłoniowo–podeszwowa) objawiający się zaburzeniami czucia, drętwieniem, obrzękiem i bólem rąk i stóp. W przypadku nasilenia objawów (nasilony ból utrudniający lub uniemożliwiający codzienną aktywność, owrzodzenie, łuszczenie, pęcherze) lekarz zaleci czasowe zaprzestanie leczenia i dostosowanie dawki. W przypadku leczenia skojarzonego z cisplatyną nie należy stosować witaminy B6 (pirydoksyny) w celu leczenia lub zapobiegania zespołowi dłoniowo–podeszwowemu.

Należy zachować ostrożność u osób z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca (także w przeszłości). Preparat może mieć działanie kardi toksyczne i zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogennego i nagłego zgonu. Ryzyko kardi toksycznego działania preparatu jest zwiększone u osób z chorobą niedokrwienną serca.

U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby lekarz zaleci monitorowanie parametrów określających czynność wątroby. W razie znacznego zwiększenia stężenia bilirubiny lub wzrostu aktywności enzymów wątrobowych lekarz może zalecić zaprzestanie leczenia.

Osoby z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi do umiarkowanych) są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Stosowanie preparatu u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane.

Należy zachować ostrożność u osób:

- z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego
- chorych na cukrzycę
- z zaburzeniami elektrolitowymi
- przyjmujących leki przeciwzakrzepowe (warfarynę, kumarynę)–konieczne monitorowanie parametrów krzepnięcia krwi
- z zaburzeniami stężenia wapnia (preparat może powodować wystąpienie zmniejszonego lub zwiększonego stężenia wapnia we krwi).

Osoby leczone preparatem (zarówno mężczyźni jak i kobiety) powinny bezwzględnie skonsultować się z lekarzem w sprawie stosowania skutecznej antykoncepcji aby zapobiec ciąży w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Preparat zawiera laktozę; osoby z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy–galaktozy, nie powinny stosować tego preparatu.

Preparat może powodować zawroty głowy, nudności i uczucie zmęczenia oraz może upośledzać zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń/maszyn.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych odstąpiono od wykonania analizy.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

W trakcie prac nad niniejszym raportem analityk AOTM wystąpił z prośbą o stanowisko do 7 ekspertów klinicznych. Otrzymano odpowiedzi jedynie od dwóch ekspertów, w tym konsultanta krajowego ds. onkologii klinicznej. Konsultant był przeciwny finansowaniu ze środków publicznych ocenianej technologii w podanym wskazaniu, ze względu na brak wystarczających dowodów naukowych uzasadniających stosowanie kapecytabiny.

Kolejny ekspert podkreśla brak publikowanych badań III fazy, a dotychczasowe doniesienia naukowe (badania II fazy) dotyczyły tylko pacjentów z rakiem o typie gruczolakoraka, w przypadku, których najbardziej prawdopodobnym punktem wyjścia nowotworu był przewód pokarmowy. Mediana czasu przeżycia w opublikowanych badaniach kształtowała się na poziomie 3,9 – 9,7 miesiąca. Opublikowane badania II fazy dotyczyły stosowania kapecytabiny w połączeniu z innymi cytostatykami (gemcytabina + karboplatyna lub gemcytabina + oxaliplatyna), co w konsekwencji powoduje, że skuteczność samej kapecytabiny w tym wskazaniu nadal nie jest w pełni poznana.

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

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: kapecytabina we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia. Tryb zlecenia: art. 31 e ustawy 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.).

Pismem z dnia 02.10.2013 roku znak MZ-PLA-460-19199-13/DJ/13 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: 27 substancji czynnych, w tym kapecytabina we wskazaniu C80 – nowotwór złośliwy bez określenia jego umiejscowienia.

Agencja Oceny Technologii Medycznych (AOTM) wystąpiła do MZ z prośbą o wyrażenie zgody na przeprowadzenie skróconej oceny, ograniczonej do analizy skuteczności oraz profilu bezpieczeństwa, przeglądu dostępnych rekomendacji klinicznych i refundacyjnych oraz opinii ekspertów, a w zakresie oceny farmakoekonomicznej - ograniczenie do analizy danych epidemiologicznych oraz danych zgromadzonych przez NFZ. Zgodę na opisany sposób postępowania otrzymano w dniu 17.10.2013 r. pismem znak MZ-PLA-460-19199-33/DJ/13.

Ponadto, pismem AOTM-OT-431-44(13)/JC/2013 z dnia 11.12.2013 r. wystąpiono do MZ z prośbą o rozważenie odstąpienia od oceny ze względu na niesprecyzowane pytanie kliniczne w zakresie wskazania utrudniające/uniemożliwiające przeprowadzenie oceny technologii medycznej, przy jednoczesnych niskich kosztach poniesionych przez płatnika publicznego. Dnia 30.12.2013 r. pismem MZ-PLA-460-19199-67/DJ/13 z dnia 23.12.2013 r. Agencja została poinformowana o odmowie wycofania zlecenia w przedmiotowej sprawie.

Problem zdrowotny

Nowotwór o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym oznacza obecność rozpoznanych cytologicznie lub histologicznie przerzutów z ogniska, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie metod standardowej diagnostyki (wywiad i badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne i obrazowe, badania patomorfologiczne). Nowotwory wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu oznaczają obecność rozpoznanych mikroskopowo komórek i tkanek przerzutów nowotworu z ogniska pierwotnego, którego umiejscowienie jest niemożliwe do określenia na podstawie dostępnych, standardowych metod diagnostycznych. Nowotwory wtórne, o nieokreślonym dokładnie umiejscowieniu stanowią około 3-5% wszystkich rozpoznań nowotworów złośliwych.

Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym stanowią w Polsce około 3% wszystkich nowotworów złośliwych, a pod względem obrazu klinicznego są bardzo zróżnicowaną grupą chorób. Nowotwory o

nieznanym umiejscowieniu pierwotnym występują z podobną częstością u kobiet i mężczyzn. Najczęściej są rozpoznawane w 6. dekadzie życia. W około 50% przypadków w chwili rozpoznania stwierdza się liczne przerzuty (w kolejności występowania najczęściej: w węzłach chłonnych, płucach, kościach, wątrobie, opłucnej i mózgu).

Alternatywne technologie medyczne

Na podstawie źródeł naukowych oraz opinii ekspertów można stwierdzić, że substancjami alternatywnymi, najczęściej aktualnie stosowanymi w ocenianym wskazaniu są: 5-fluorouracyl łącznie z leukoworyną (LV), cisplatyna oraz oksaliplatyna. Należy jednak mieć na uwadze, że wymienione substancje występują w różnych schematach terapeutycznych i mogą także występować w połączeniu z innymi lekami.

Inną substancją stosowaną dotychczas w programie chemioterapii niestandardowej jest DOTATATE znakowana Lutetem 177 we wskazaniu C80, która została poddana ocenie AOTM. Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie schematu DOTATATE+177Lu w rozpoznaniach kwalifikowanych do kodów ICD-10: C.80, C.74.1 przychyłając się do stanowiska Rady Przejrzystości.

Skuteczność kliniczna

Odnaleziono badania wtórne oceniające skuteczność leczenia nowotworów o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, wśród nich wymieniono 4 badania pierwotne, które oceniały skuteczność schematów terapeutycznych zawierających kapecytabinę. Autorzy podkreślają, że nadal nie ma jednoznacznej odpowiedzi dotyczącej skutecznego i efektywnego leczenia tego typu nowotworów. Lee i wsp. (2013) wnioskuje, że po skorygowaniu wyników analizy o istotne czynniki prognostyczne, różnica pomiędzy schematami opartymi o związki platyny i schematami opartymi o inne leki, nie jest statystycznie istotna. W początkowej analizie jednak różnica przemawia na korzyść leczenia związkami platyny lub teksanami. Zaobserwowano statystycznie istotne, jednak z niewielkim efektem klinicznym, wydłużenie przeżycia średnio o 1,52 miesiąca ($p=0,03$) oraz wzrost odsetka 1-rocznego przeżycia o 6,25% ($p=0,05$).

Amela i wsp. (2012) wnioskuje, że nie ma jednoznacznych dowodów określających przewagę zastosowania chemioterapii nad leczeniem objawowym podtrzymującym życie, nawet w przypadku pacjentów o słabym rokowaniu. Brak także jednoznacznych dowodów na skuteczność chemioterapii zawierającej związki platyny w porównaniu do schematów bez tych związków; dyskusyjnym jest wybór pomiędzy oksaliplatyną, cisplatyną czy karboplatiną. Nie ma jednoznacznych dowodów na skuteczność schematów dwu- czy trzylekowych w porównaniu do monoterapii. Nie ma także określonej substancji towarzyszącej związkom platyny, teksany czy gemcytabina. Wśród pacjentów o słabym rokowaniu jakość życia oraz tolerancja chemioterapii jest kluczowym warunkiem leczenia. Profil bezpieczeństwa winien być brany pod uwagę w pierwszej kolejności ze względu na brak jednej skutecznej terapii dla nowotworów o nieokreślonej lokalizacji. Brakuje badań klinicznych skupiających się na nowotworach o zawężonej diagnozie histopatologicznej. Nie ma badań dowodzących na klinicznie efektywne leczenie II linii.

Autorzy opracowań wtórnych nie wyróżniają kapecytabiny ze względu na jej efektywność terapeutyczną w przedmiotowym wskazaniu.

W opinii Konsultanta Krajowego w dz. onkologii klinicznej stosowanie kapecytabiny u chorych na złośliwe nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym (ICD-10 – C80) nie jest uzasadnione. Kolejny ekspert stwierdza, że kapecytabina jest lekiem skutecznym tylko w pewnej grupie nowotworów złośliwych bez określenia ich umiejscowień – są to nowotwory wywodzące się najpewniej z przewodu pokarmowego. Takie przypadki stanowią tylko około 25-30% wszystkich nowotworów, gdzie punkt wyjście nie został określony. Nie posiadamy badań III fazy oceniających skuteczność tego preparatu w omawianej grupie pacjentów w porównaniu z komparatorem (5-Fu). Kapecytabina jest podawana doustnie, co być może wpływa na jakość życia chorych (we wskazaniu C80 nie oceniono tego parametru .w ramach badań klinicznych).

Bezpieczeństwo stosowania

Profil bezpieczeństwa kapecytabiny został określony w charakterystyce produktu leczniczego zarówno w monoterapii jak i w terapiach wielolekowych. Niektóre choroby i inne okoliczności mogą stanowić przeciwwskazanie do stosowania lub wskazanie do zmiany dawkowania preparatu. W pewnych sytuacjach może okazać się konieczne przeprowadzenie określonych badań kontrolnych. Leczenie może być prowadzone wyłącznie pod nadzorem lekarza onkologa, posiadającego doświadczenie w stosowaniu chemioterapii przeciwnowotworowej. Większość działań niepożądanych związanych ze stosowaniem

preparatu jest odwracalna i nie wymaga bezwzględnego zaprzestania stosowania preparatu; niekiedy konieczne jest dostosowanie dawek lub tymczasowe zaprzestanie leczenia. Należy zachować ostrożność u osób z ciężką chorobą serca, zaburzeniami rytmu serca lub chorobą niedokrwienną serca (także w przeszłości). Preparat może mieć działanie kardi toksyczne i zwiększać ryzyko wystąpienia zawału serca, dławicy piersiowej, zaburzeń rytmu serca, wstrząsu kardiogenego i nagłego zgonu. Ryzyko kardi toksycznego działania preparatu jest zwiększone u osób z chorobą niedokrwienną serca. U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby zalecane jest monitorowanie parametrów określających czynność wątroby. Osoby z zaburzeniami czynności nerek (łagodnymi do umiarkowanych) są bardziej narażone na wystąpienie działań niepożądanych. Stosowanie preparatu u osób z ciężką niewydolnością nerek jest przeciwwskazane. Należy zachować ostrożność u osób z chorobami ośrodkowego lub obwodowego układu nerwowego, chorych na cukrzycę, z zaburzeniami elektrolitowymi, przyjmujących leki przeciwzakrzepowe, z zaburzeniami stężenia wapnia. Osoby leczone preparatem (zarówno mężczyźni jak i kobiety) powinny bezwzględnie skonsultować się z lekarzem w sprawie stosowania skutecznej antykoncepcji aby zapobiec ciąży w okresie leczenia i przez co najmniej 3 miesiące po jego zakończeniu.

Na podstawie 4 badań klinicznych (Hainsworth, 2010; Moller, 2010; Schuette, 2009; Schneider, 2007) opisujących skuteczność schematów chemioterapeutycznych zawierających kapecytabinę w przedmiotowym wskazaniu, oceniono toksyczność głównie w zakresie 3-4 stopnia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności i wymioty, osłabienie, anemia, trombocytopenia, biegunki.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

W wyniku wyszukiwania baz medycznych oraz źródeł rekomendacji postępowania klinicznego, odnaleziono dwie rekomendacje (NCCN, ESMO), gdzie podanie kapecytabiny znajduje się w schematach chemioterapeutycznych. NCCN, między innymi, wskazuje podanie kapecytabiny jako jeden ze składników terapii wielolekowej w leczeniu gruczolakoraków o nieokreślonej lokalizacji pierwotnej, ESMO wskazuje na podanie kapecytabiny w leczeniu paliatywnym nowotworów bez określenia umiejscowienia, także jako składnik schematu wielolekowego.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono żadnych rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych omawianych substancji w wskazaniach pozarejestacyjnych. Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestacyjnych. Za zastosowanie leku w takim przypadku odpowiada lekarz, leki stosowane są w ramach badań klinicznych lub refundowane na zasadach indywidualnej zgody, po wykazaniu, że w danym stanie klinicznym nie jest możliwe zastosowanie innego leku, który jest refundowany oraz wskazaniu dowodów na skuteczność kliniczną. Ponadto, rekomendacje refundacyjne możliwe do odnalezienia na stronach agencji HTA rzadko, jeśli w ogóle, dotyczą wskazań pozarejestacyjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Status i warunki finansowania w Polsce

Zgodnie z załącznikiem do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. (poz. 52): wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014, kapecytabina jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach programu lekowego (załącznik programu B.9.): *Leczenie raka piersi (ICD-10 C50)*.

Zgodnie z informacją przekazaną wraz ze zleceniem MZ oraz w korespondencji Prezesa NFZ pismem z dnia 12.11.2013r., znak NFZ/CF/2013/073/0351/W/30938/ALA kapecytabina w rozpoznaniu: C80 jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ wg powyższej korespondencji wskazują, że w latach 2012-2013 liczba wniosków na leczenie kapecytabiną w każdym roku wynosiła tyle samo co zgód — 1, na kwoty odpowiednio: 6700,84 PLN oraz 2912,00 PLN.

8. Piśmiennictwo

1. Litwiniuk M, Krzakowski M: Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok - Nowotwory o nieznanym umiejscowieniu pierwotnym. 2013th edition. Volume 1; 2013.
2. **Nowotwory niedokładnie określone, wtórne i o nieokreślonym umiejscowieniu, nowotwory mnogie (C76-C80, C97)**
[<http://onkologia.org.pl/nowotwory-niedokladnie-okreslone-wtorne-nieokreslonym-umiejscowieniu-nowotwory-mnogie-c76-cc80-c97/>]
3. **ChPL - 5-Fluorouracil–Ebewe, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań i infuzji. .**
4. **CHPL - Fluorouracyl Vp, 50mg/ml roztwór do wstrzykiwań i infuzji. .**
5. **ChPL- Fluorouracil Accord, 50 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań lub wlewu. .**
6. **ChPL - Cisplatin Teva, 0,5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
7. **ChPL - Cisplatin-Ebewe, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
8. **ChPL - Cisplatinum Accord, 1 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
9. **Cisplatyna (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach**
[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=187]
10. **ChPL - Oxaliplatin Teva, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
11. **ChPL - Oxaliplatin Kabi, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
12. **ChPL - Oxaliplatin-Ebewe, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
13. **ChPL - Oxaliplatin-Ebewe, 5 mg/ml, proszek do sporządzania roztworu do infuzji. .**
14. **ChPL - Oxaliplatinum Accord, 5 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
15. **ChPL - Paclitaxel Hospira, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
16. **ChPL - Paclitaxel Kabi, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
17. **ChPL - Paclitaxel-Ebewe, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
18. **ChPL - Paclitaxelum Accord, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
19. **ChPL - Sindaxel, 6 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
20. **Paklitaksel (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach**
[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=637]
21. **ChPL - Docetaxel Hospira, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
22. **ChPL - Docetaxel Teva Generics, 20 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. .**
23. **ChPL - Docetaxel-Ebewe, 10 mg/ml, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji. .**
24. **ChPL - Docetaxel Accord, 20 mg/0,5 ml, koncentrat i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do infuzji. .**
25. **Docetaksel (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach**
[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=244]
26. **ChPL - Sandostatin, 50 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.); Sandostatin, 100 µg/ml, roztwór do wstrzykiwań (s.c.) lub koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (i.v.). .**
27. **ChPL - Sandostatin LAR, 10, 20, 30 mg, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań. .**
28. Podlewski J, Chwalibogowska-Podlewska A: *Leki Współczesnej Terapii. XIX.* Warszawa: Medical Tribune Polska; 2009.

29. **Charakterystyka Produktu Leczniczego - Xeloda 150 mg tabletki powlekane.** 2008.
30. **Kapecytabina (opis profesjonalny): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach**
[http://bazalekow.mp.pl/leki/doctor_subst.html?id=3857]
31. **Rekomendacja nr 149/2013 z dnia 21 października 2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia obejmującego podanie schematu DOTA-TATE+177Lu we wskazaniach określonych kodami ICD-10: C80, C74.1 – rozumianego jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.**
32. **Clinical Practice Guidelines in Oncology - Occult Cancer.** National Comprehensive Cancer Network; 2014.
33. Pavlidis N., Briasoulis E., Pentheroudakis G.: **Cancers of unknown primary site: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.** *Annals of Oncology* 2010.
34. **National Guideline Clearinghouse | Metastatic malignant disease of unknown primary origin. Diagnosis and management of metastatic malignant disease of unknown primary origin.**
[<http://www.guideline.gov/content.aspx?f=rss&id=24123>]
35. **Metastatic malignant disease of unknown primary origin Introduction... CG104**
[<http://publications.nice.org.uk/metastatic-malignant-disease-of-unknown-primary-origin-cg104>]
36. Lee J., Hahn S., Kim D.-W., Kim J., Kang S.N., Rha S.Y., Lee K.B., Kang J.-H., Park B.-J.: **Evaluation of survival benefits by platinum and taxanes for an unfavourable subset of carcinoma of unknown primary: A systematic review and meta-analysis.** *Journal of Cancer* 2013:39–48.
37. Amela E.Y., Lauridant-Philippin G., Cousin S., Rycckewaert T., Adenis A., Penel N.: **Management of “unfavourable” carcinoma of unknown primary site: Synthesis of recent literature.** *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2012:213–223.
38. Natoli C., Ramazzotti V., Nappi O., Giacomini P., Palmeri S., Salvatore M., Landriscina M., Zilli M., Natali P.G., Tinari N., Iacobelli S.: **Unknown primary tumors.** *Biochimica et Biophysica Acta - Reviews on Cancer* 2011, **1816**:13–24.
39. Massard C., Loriot Y., Fizazi K.: **Carcinomas of an unknown primary origin-diagnosis and treatment.** *Nature Reviews Clinical Oncology* 2011, **8**:701–710.
40. Stella G.M., Senetta R., Cassenti A., Ronco M., Cassoni P.: **Cancers of unknown primary origin: Current perspectives and future therapeutic strategies.** *Journal of Translational Medicine* 2012.
41. Hainsworth JD, Spigel DR, Burris HA 3rd, Shipley D, Farley C, Macias-Perez IM, Barton J, Greco FA: **Oxaliplatin and capecitabine in the treatment of patients with recurrent or refractory carcinoma of unknown primary site: a phase 2 trial of the Sarah Cannon Oncology Research Consortium.** *Cancer* 2010, **116**:2448–2454.
42. Møller A.K.H., Pedersen K.D., Abildgaard J., Petersen B.L., Daugaard G.: **Capecitabine and oxaliplatin as second-line treatment in patients with carcinoma of unknown primary site.** *Acta Oncologica* 2010, **49**:431–435.
43. Schuette K., Folprecht G., Kretzschmar A., Link H., Koehne C.-H., Gruenwald V., Stahl M., Huebner G.: **Phase II trial of capecitabine and oxaliplatin in patients with adeno- and undifferentiated carcinoma of unknown primary.** *Onkologie* 2009, **32**:162–166.
44. Schneider B.J., El-Rayes B., Muler J.H., Philip P.A., Kalemkerian G.P., Griffith K.A., Zalupski M.M.: **Phase II trial of carboplatin, gemcitabine, and capecitabine in patients with carcinoma of unknown primary site.** *Cancer* 2007, **110**:770–775.
45. **Xeloda (kapecytabina): Lekarze pacjentom - aktualne informacje o lekach**
[<http://bazalekow.mp.pl/leki/item.html?id=20614#remark>]

9. Załączniki

Tabela 18. Strategia wyszukiwania w bazie Ovid (Embase).

#	Searches	Results
1	exp "capecitabine"/	16016
2	"capecitabine".ti,ab,kw.	6449
3	or/1-2	16497
4	exp "cancer of unknown primary site"/	1714
5	("cancer of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "carcinoma of unknown primary" or "CUP (cancer of unknown " or "neoplasms, unknown primary" or "unknown primaries" or "unknown primary" or "unknown primary cancer" or "unknown primary cancers" or "unknown primary tumor" or "unknown primary tumors" or "unknown primary tumour" or "unknown primary tumours" or "unspecified primary" or "unknow primary").ti,ab,kw.	3518
6	((cancer or tumor or tumour or malignancy or carcinomatosis) adj (unknown or unspecified or occult)).ti,ab,kw.	70
7	or/4-6	3998
8	and/3,7	64

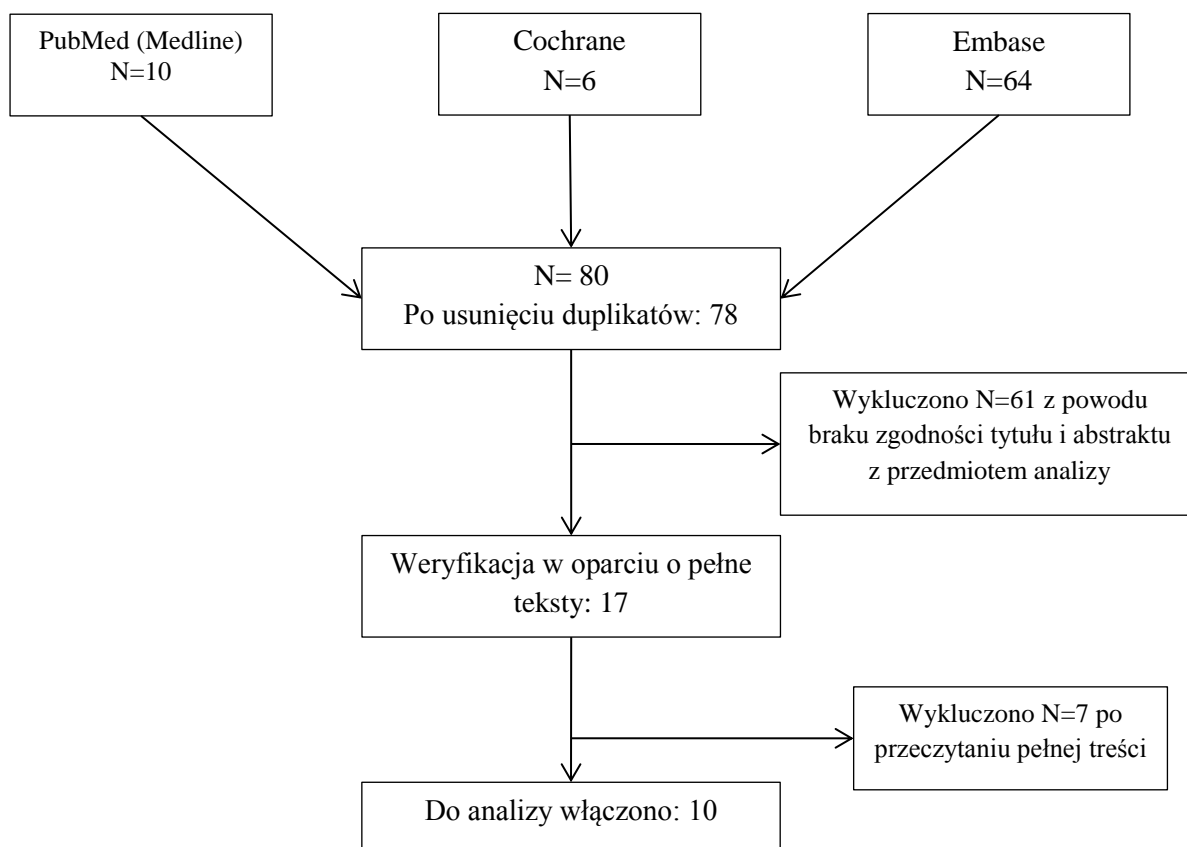
Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Pubmed (Medline)

Query	Hits
(capecitabine[Title/Abstract] AND (((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR "carcinomatosis"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields])) AND ((unknown[All Fields] OR unspecified[All Fields] OR ("occultism"[MeSH Terms] OR "occultism"[All Fields] OR "occult"[All Fields])) AND (site[All Fields] OR location[All Fields] OR primary[All Fields]))) AND TIAB[All Fields] OR *CUP[TIAB] OR (((unknown[All Fields] OR unspecified[All Fields] OR ("occultism"[MeSH Terms] OR "occultism"[All Fields] OR "occult"[All Fields])) AND (site[All Fields] OR location[All Fields] OR primary[All Fields])) AND ((("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "cancer"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "malignancy"[All Fields]) OR ("neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "neoplasm"[All Fields]) OR ("carcinoma"[MeSH Terms] OR "carcinoma"[All Fields] OR "carcinomatosis"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]) OR ("tumour"[All Fields] OR "neoplasms"[MeSH Terms] OR "neoplasms"[All Fields] OR "tumor"[All Fields]))) AND "humans"[MeSH Terms])) AND ("humans"[MeSH Terms] AND English[lang])	10

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane.

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Neoplasms, Unknown Primary] explode all trees	41
#2	((cancer or carcinoma or malignancy or neoplasm or carcinomatosis or tumor) and	448

	((unknown or unspecified) and (site or location or primary)):ti,ab,kw	
#3	#1 or #2	448
#4	(capecitabine or xeloda):ti,ab,kw	682
#5	#4 and #3	6



Rysunek 4. Strategia wykluczenia publikacji dla analizy klinicznej kapecytabiny we wskazaniu C80.

Tabela 21. Zestawienie wybranych publikacji oraz kryteria wykluczenia z analizy.

Lp.	Autor, tytuł publikacji	Powód wykluczenia
1.	Alva A.S., i Schneider B.J. „Carboplatin, gemcitabine, and capecitabine for the treatment of cancer of unknown primary site.” American Journal of Hematology and Oncology 7, nr 1 (2008): 42–44.	Brak dostępu do pełnej treści artykułu.
2.	Gallagher C.J., i Reznek R.H. „Cancer of unknown primary site.” Journal of the Royal College of Physicians of London 8, nr 4 (2008): 451–454.	List do edytora
3.	Greco F.A. „Therapy of adenocarcinoma of unknown primary: Are we making progress?” Journal of the National Comprehensive Cancer Network 6, nr 10 (2008): 1061–1067.	Niezwiązane z przedmiotem analizy.

-
- | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 4. Greco F.A., i Pavlidis N. „Treatment for Patients With Unknown Primary Carcinoma and Unfavorable Prognostic Factors.” <i>Seminars in Oncology</i> 36, nr 1 (2009): 65–74. doi: http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2008.10.005 . | Niezwiązane z przedmiotem analizy. |
| 5. Lazaridis G., Pentheroudakis G., Fountzilas G., i Pavlidis N. „Liver metastases from cancer of unknown primary (CUPL): A retrospective analysis of presentation, management and prognosis in 49 patients and systematic review of the literature.” <i>Cancer Treatment Reviews</i> 34, nr 8 (2008): 693–700. doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2008.05.005 . | Niezwiązane z przedmiotem analizy. |
| 6. Pentheroudakis G., i Pavlidis N. „Cancer of unknown primary: What kind of chemotherapy? what kind of disease?” <i>Onkologie</i> 32, nr 4 (2009): 159–160. doi: http://dx.doi.org/10.1159/000208167 . | Brak opisanej metodyki przeglądu. |
| 7. Shaw, P. H. S., R. Adams, C. Jordan, i T. D. L. Crosby. „A Clinical Review of the Investigation and Management of Carcinoma of Unknown Primary in a Single Cancer Network”. <i>Clinical Oncology</i> 19, nr 1 (Luty 2007): 87–95. doi: 10.1016/j.clon.2006.09.009 . | Bardzo mała próba pacjentów otrzymujących kapecytabinę. |
-

Tabela 22. Tabela Substancje refundowane w ramach kategorii C (chemioterapia) we wnioskowanym wskazaniu¹¹.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Carboplatinum									
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 45 ml	5909990816170	1005.0, Carboplatinum	102,06	107,16	107,16	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 60 ml	5909990816187	1005.0, Carboplatinum	193,32	202,99	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 100 ml	5909990816194	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990450015	1005.0, Carboplatinum	22,68	23,81	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990450022	1005.0, Carboplatinum	46,44	48,76	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 450 mg	1 fiol.a 45 ml	5909990450039	1005.0, Carboplatinum	140,4	147,42	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 600 mg	1 fiol.a 60 ml	5909990662753	1005.0, Carboplatinum	187,92	197,32	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990662760	1005.0, Carboplatinum	270	283,5	283,5	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990776726	1005.0, Carboplatinum	15,66	16,44	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 15 ml	5909990776733	1005.0, Carboplatinum	46,99	49,34	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. a 45 ml	5909990776740	1005.0, Carboplatinum	123,9	130,1	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990787371	1005.0, Carboplatinum	149,43	156,9	130,1	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990787388	1005.0, Carboplatinum	17,46	18,33	14,46	C.6.	bezpłatne	0

¹¹ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 stycznia 2014 r.

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990787395	1005.0, Carboplatinum	43,2	45,36	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.a 60 ml	5909990787401	1005.0, Carboplatinum	199,24	209,2	173,47	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,46	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	43,37	C.6.	bezpłatne	0
Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 45 ml	5909990477432	1005.0, Carboplatinum	102,29	107,4	107,4	C.6.	bezpłatne	0
Sandimmun , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg/ml	10 amp.a 1 ml	5909990119813	1007.0, Ciclosporinum	118,8	124,74	124,74	C.10.	bezpłatne	0
Cisplatinum									
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990180813	1008.0, Cisplatinum	9,03	9,48	9,48	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 25 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990180820	1008.0, Cisplatinum	21,6	22,68	22,68	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990180837	1008.0, Cisplatinum	37,8	39,69	39,69	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990722600	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990722631	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990722648	1008.0, Cisplatinum	67,5	70,88	70,88	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990838745	1008.0, Cisplatinum	8,64	9,07	9,07	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990838769	1008.0, Cisplatinum	34,56	36,29	36,29	C.11.	bezpłatne	0
Cisplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990894772	1008.0, Cisplatinum	66,96	70,31	70,31	C.11.	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum									
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	C.13.	bezpłatne	0
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg	1 fiol.s.subs.	5909990240913	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	14,58	15,31	15,31	C.13.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	C.13.	bezpłatne	0
Dacarbazinum									
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	C.16.	bezpłatne	0
DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	C.16.	bezpłatne	0
Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	C.16.	bezpłatne	0
Doxorubicinum									
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990471010	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adriblastina PFS, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990471027	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
Adriblastina R.D., proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.liof. (+ rozp.5 ml)	5909990235612	1014.1, Doxorubicinum	10,93	11,48	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	C.20.	bezpłatne	0
BIORUBINA , roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909991128517	1014.1, Doxorubicinum	8,96	9,41	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	C.22.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 50 ml	5909990614837	1014.1, Doxorubicinum	86,4	90,72	90,72	C.20.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 100 ml	5909990614844	1014.1, Doxorubicinum	172,8	181,44	181,44	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990859405	1014.1, Doxorubicinum	16,09	16,89	9,07	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990859443	1014.1, Doxorubicinum	30,24	31,75	18,14	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990859474	1014.1, Doxorubicinum	38,88	40,82	40,82	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 75 ml	5909990859481	1014.1, Doxorubicinum	103,68	108,86	108,86	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicin medac, roztwór do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990859535	1014.1, Doxorubicinum	138,24	145,15	145,15	C.20.	bezpłatne	0
Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990851393	1014.1, Doxorubicinum	36,73	38,57	38,57	C.20.	bezpłatne	0
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	2 zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum	4297,32	4512,19	4512,19	C.21.a.; C.21.b.	bezpłatne	0
Epirubicini hydrochloridum									
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990661497	1015.0, Epirubicinum	43,2	45,36	45,36	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	C.23.	bezpłatne	0
Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol.a 5 ml	5909991104313	1015.0, Epirubicinum	35,64	37,42	37,42	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol.a 25 ml	5909991104320	1015.0, Epirubicinum	180,36	189,38	189,38	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 50 ml	5909991104337	1015.0, Epirubicinum	361,8	379,89	379,89	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 100 ml	5909991104344	1015.0, Epirubicinum	723,6	759,78	759,78	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990796373	1015.0, Epirubicinum	31,32	32,89	32,89	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990796397	1015.0, Epirubicinum	96,12	100,93	100,93	C.23.	bezpłatne	0
Epirubicin Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 2 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990796403	1015.0, Epirubicinum	367,2	385,56	385,56	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	C.23.	bezpłatne	0
Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	C.23.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
mg/ml									
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	C.23.	bezpłatne	0
Episidan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml (szklana)	5909990752416	1015.0, Epirubicinum	32,4	34,02	34,02	C.23.	bezpłatne	0
Farmorubicin PFS, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990752515	1015.0, Epirubicinum	138,24	145,15	145,15	C.23.	bezpłatne	0
Etoposidum									
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 2,5 ml	5909990776016	1016.0, Etoposidum	15,12	15,88	11,34	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990776115	1016.0, Etoposidum	21,6	22,68	22,68	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol. a 10 ml	5909990776214	1016.0, Etoposidum	43,2	45,36	45,36	C.24.	bezpłatne	0
Etoposid - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 400 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990776313	1016.0, Etoposidum	86,4	90,72	90,72	C.24.	bezpłatne	0
Fluorouracilum									
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	C.26.	bezpłatne	0
Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 100 ml	5909990774807	1018.0, Fluorouracilum	70,25	73,76	73,76	C.26.	bezpłatne	0
Gemcitabinum									
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990775200	1020.0, Gemcitabinum	19,44	20,41	20,41	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990775224	1020.0, Gemcitabinum	72,36	75,98	75,98	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
GEMCIT, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 38 mg/ml	1 fiol. a 2 g	5909990818143	1020.0, Gemcitabinum	140,4	147,42	147,42	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990832958	1020.0, Gemcitabinum	36,78	38,62	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gembin, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 0,04 g/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990832965	1020.0, Gemcitabinum	372,6	391,23	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.	5909990850297	1020.0, Gemcitabinum	20,74	21,78	20,87	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabine Polfa Łódź, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1 g	1 fiol.	5909990850365	1020.0, Gemcitabinum	64,1	67,31	67,31	C.28.b.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990976072	1020.0, Gemcitabinum	19,87	20,86	20,86	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990976089	1020.0, Gemcitabinum	99,36	104,33	104,33	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemcitabinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990976102	1020.0, Gemcitabinum	198,72	208,66	208,66	C.28.a.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 20 ml	5909990770052	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemliquid, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 100 ml	5909990770076	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 200 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990870998	1020.0, Gemcitabinum	37,8	39,69	20,87	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871032	1020.0, Gemcitabinum	189	198,45	104,33	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Gemsol, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2000 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990871049	1020.0, Gemcitabinum	378	396,9	208,66	C.28.a.; C.28.b.	bezpłatne	0
Ifosfamidum									
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	C.31.	bezpłatne	0
Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	C.31.	bezpłatne	0
Interferonum alfa									
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 3000000 j.m.	1 amp. a 1 ml	5909990861118	1024.1, interferonum alfa	105,84	111,13	111,13	C.32.	bezpłatne	0
Alfaferone, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 6000000 j.m./ml	1 amp. a 1 ml	5909990861217	1024.1, interferonum alfa	211,68	222,26	222,26	C.32.	bezpłatne	0
Methotrexatum									
Methotrexat - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990333936	1028.2, Methotrexatum inj.	378	396,9	396,9	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	C.41.	bezpłatne	0
Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	C.41.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDŚ
Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	C.41.	bezpłatne	0
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	C.41.	bezpłatne	0
Octreotidum									
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	1026.0, analogi somatostatyny	32,4	34,02	34,02	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913	1026.0, analogi somatostatyny	43,2	45,36	45,36	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	1026.0, analogi somatostatyny	5241,24	5503,3	5503,3	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	1026.0, analogi somatostatyny	3763,04	3951,19	3951,19	C.45.	bezpłatne	0
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	1026.0, analogi somatostatyny	2160	2268	1975,6	C.45.	bezpłatne	0
Paclitaxelum									
PACLITAXEL KABI, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990874361	1032.0, Paclitaxelum	54	56,7	56,7	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 25 ml	5909990216482	1032.0, Paclitaxelum	145,8	153,09	153,09	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990216499	1032.0, Paclitaxelum	291,6	306,18	306,18	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990935406	1032.0, Paclitaxelum	97,2	102,06	102,06	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990874347	1032.0, Paclitaxelum	31,32	32,89	32,89	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990874385	1032.0, Paclitaxelum	75,6	79,38	79,38	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990874408	1032.0, Paclitaxelum	151,2	158,76	158,76	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990874446	1032.0, Paclitaxelum	313,2	328,86	328,86	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 30 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990018383	1032.0, Paclitaxelum	43,2	45,36	45,36	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 16,7 ml	5909990018390	1032.0, Paclitaxelum	143,64	150,82	150,82	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990018406	1032.0, Paclitaxelum	216	226,8	226,8	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxel-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 50 ml	5909990018420	1032.0, Paclitaxelum	432	453,6	453,6	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990840267	1032.0, Paclitaxelum	31,49	33,06	33,06	C.47.	bezpłatne	0

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	WLF	Załącznik	PO	WDS
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,7 ml	5909990840274	1032.0, Paclitaxelum	55,08	57,83	57,83	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990840281	1032.0, Paclitaxelum	153,68	161,36	161,36	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 300 mg	5909990422463	1032.0, Paclitaxelum	481,14	505,2	505,2	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 szt. - 1 fiol. a 30 mg	5909991060619	1032.0, Paclitaxelum	68,04	71,44	71,44	C.47.	bezpłatne	0
Paclitaxelum TEVA, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1szt. - 1 fiol. a 100 mg	5909991060633	1032.0, Paclitaxelum	226,8	238,14	238,14	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 50 ml	5909990668878	1032.0, Paclitaxelum	1026,86	1078,2	1021,9	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990976010	1032.0, Paclitaxelum	100,22	105,23	102,19	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 16,67 ml	5909990976027	1032.0, Paclitaxelum	313,63	329,31	329,31	C.47.	bezpłatne	0
Sindaxel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml	1 fiol. a 43,33 ml	5909990976034	1032.0, Paclitaxelum	843,48	885,65	885,65	C.47.	bezpłatne	0
Vinblastini sulfas									
Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 5 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117321	1040.0, Vinblastinum	216	226,8	226,8	C.60.	bezpłatne	0
Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990669493	1041.0, Vincristinum	26,19	27,5	27,5	C.61.	bezpłatne	0
Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	C.61.	bezpłatne	0
Vinorelbinum									
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990173617	1042.1, Vinorelbinum inj	648	680,4	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990173624	1042.1, Vinorelbinum inj	2916	3061,8	3061,8	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	C.63.	bezpłatne	0
Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 1 ml	5909990573325	1042.1, Vinorelbinum inj	745,2	782,46	612,36	C.63.	bezpłatne	0
Navirel, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	10 fiol.a 5 ml	5909990573349	1042.1, Vinorelbinum inj	1490,4	1564,92	1564,92	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 1 ml	5909990668045	1042.1, Vinorelbinum inj	64,8	68,04	61,24	C.63.	bezpłatne	0
Neocitec, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol.po 5 ml	5909990668052	1042.1, Vinorelbinum inj	291,6	306,18	306,18	C.63.	bezpłatne	0

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

Tabela 23. Substancje refundowane w ramach kategorii A leki na receptę we wnioskowanych wskazaniach.

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Ciclosporinum (137.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - stałe postacie farmaceutyczne)										
Cyclaid, kaps. miękkie, 25 mg	50 kaps.	5909990787289	59,08	62,03	72,89	70,93	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	1. Choroby autoimmunizacyjne; 2. Zespół Alporta z białkomoczem, nefropatia toczniowa, anemia aplastyczna oraz nieswoiste zapalenia jelit - u dzieci do 18 roku życia; 3. Aplazja lub hipoplazja szp ku kostnego; 4. LGL Leukemia (białaczka z dużych granularnych limfocytów T; Large granular lymphocytic leukemia); 5. PRCA (wybiórcza aplazja układu czerwonych krwinek); 6. Zespół aktywacji makrofagów (MAS); 7. Zespół hemofagocytowy (HLH); 8. Małopłytkowości oporne na leczenie; 9. Paliatywne leczenie zespołów mielodysplastycznych (MDS); 10. Paliatywne leczenie przewlekłej białaczki mielomonocytozowej (CMML); 11. Stan po przeszczepie kończyny, rogówki, tkanek lub komórek; 12. Guzy łagodne u pacjentów do 18 r.ż.	ryczałt	5,16
Cyclaid, kaps. miękkie, 50 mg	50 kaps.	5909990787357	120,96	127,01	141,86	141,86	''	''	ryczałt	3,2
Cyclaid, kaps. miękkie, 100 mg	50 kaps.	5909990787463	254,34	267,06	285,91	283,72	''	''	ryczałt	5,39
Equoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946426	57,22	60,08	70,93	70,93	''	''	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946525	120,96	127,01	141,86	141,86	''	''	ryczałt	3,2
Equoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps. (5 blist.po 10 szt.)	5909990946624	252,26	264,87	283,72	283,72	''	''	ryczałt	3,2
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 25 mg	50 kaps.	5909990336616	101,12	106,18	117,02	70,93	''	''	ryczałt	49,29
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 50 mg	50 kaps.	5909990336715	171,43	180	194,85	141,86	''	''	ryczałt	56,19
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 100 mg	50 kaps.	5909990336814	343,44	360,61	379,46	283,72	''	''	ryczałt	98,94

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDŚ
Sandimmun Neoral, kaps. elastyczne, 10 mg	60 kaps.	5909990406111	46,72	49,06	56,13	34,05	''	''	ryczałt	25,28
Ciclosporinum										
138.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - leki immunosupresyjne - inhibitory kalcyneuryny - cyklosporyna do stosowania doustnego - płynne postacie farmaceutyczne										
Sandimmun Neoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990336913	362,66	380,79	400,58	311,28	''	''	ryczałt	92,5
Equoral, roztwór doustny, 100 mg/ml	50 ml	5909990946716	277,61	291,49	311,28	311,28	''	''	ryczałt	3,2
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	Nowotwory złośliwe	''	bezpłatny	0
Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	72,36	75,98	88,08	88,08	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne i amyloidoza; Zespół aktywacji makrofagów (MAS); Zespół hemofagocytowy (HLH); Małopłytkowości i anemie hemolityczne oporne na leczenie sterydami; Zespół POEMS; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Ziarniniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	3,2
Methotrexatum										
120.2, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - inne immunosupresanty - metotreksat do stosowania podskórnego										
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,375 ml)	5907626701852	20,16	21,17	26,85	26,85	''	''	ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,5 ml)	5907626701913	26,89	28,23	34,96	34,96	''	''	ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (0,75 ml)	5907626702033	40,33	42,35	51,08	51,08	''	''	ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1 ml)	5909990735235	53,77	56,46	66,61	66,61	''	''	ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,25 ml)	5909990735266	67,23	70,59	82,15	82,15	''	''	ryczałt	3,2
Ebetrexat, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 20 mg/ml	1 amp.-strz. (1,5 ml)	5909990735297	80,67	84,7	97,43	97,43	''	''	ryczałt	3,2

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestrowanych objętych refundacją	PO	WDŚ
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,2 ml	5909990791309	30,82	32,36	39,09	35,8	``	Choroby autoimmunizacyjne inne niż określone w charakterystyce produktu leczniczego	ryczałt	6,49
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,3 ml	5909990791361	45,14	47,4	56,13	53,7	``	``	ryczałt	5,63
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,4 ml	5909990791446	58,59	61,52	71,67	71,6	``	``	ryczałt	3,27
Metex, roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 50 mg/ml	1 amp-strzyk. a 0,5 ml	5909990791491	72,04	75,64	87,2	87,2	``	``	ryczałt	3,2
Methotrexatum										
120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego										
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	8,09	8,49	11,54	11,54	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziarniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	5,33
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 5 mg	50 tabl.	5909990453825	16,18	16,99	21,89	21,89	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziarniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	10,67
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Methotrexat-Ebewe, tabl. , 10 mg	50 tabl.	5909990453924	32,36	33,98	41,57	41,57	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziarniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	21,33
Trexan, tabl., 2,5 mg (but.)	100 tabl.	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0

Nazwa, postać	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	CD	WLF	Zakres wskazań objętych refundacją	Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją	PO	WDS
Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl. (but.)	5909990111619	16,19	17	21,9	21,9	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziśniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	10,67
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	Nowotwory złośliwe		bezpłatny	0
Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.po100 szt)	5909990730346	64,8	68,04	79,33	79,33	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	Choroby autoimmunizacyjne; Sarkoidoza; Śródmiąższowe zapalenia płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL; Złaziśniakowe choroby płuc - w przypadkach innych niż wymienione w CHPL	ryczałt	42,67
Octreotidum										
120.1, Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące - antymetabolity - metotreksat do stosowania doustnego										
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 50 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042715	32,4	34,02	44,19	44,19	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Sandostatin, roztwór do wstrzykiwań, 100 µg/ml	5 amp.a 1 ml	5909990042913	43,2	45,36	59,53	59,53	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	3,2
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459513	6480	6804	6917,55	6917,55	Akromegalia		ryczałt	4,57
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459612	4320	4536	4621,2	4611,7	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	12,7
Sandostatin LAR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol., amp.-strz. z rozp. 2,5 ml	5909990459711	2160	2268	2324,85	2305,85	Akromegalia	Leczenie objawów hipersekcji występujących w przebiegu nowotworów neuroendokrynych; Leczenie guzów wydzielających insulinę oraz leczenie hyperinsulinizmu u dzieci do 18 roku życia	ryczałt	22,2

UCZ-urzędowa cena zbytu; CHB - Cena hurtowa brutto; WLF - Wysokość limitu finansowania; PO - Poziom odpłatności; WDS - Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

