



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Doksorubicyna liposomalna niepegylowana
we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca:
zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8)**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-3/2014

Warszawa, 19 marca 2014 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców: Roche Registration Ltd., Accord Healthcare Ltd., Fresenius Kabi Oncology Plc., Mylan S.A.S., TEVA Pharma B.V., Aventis Pharma S.A., Actavis Group PTC ehf., Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG), Strides Arcolab International Limited, Amgen Europe B.V., AstraZeneca AB, CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Sandoz GmbH, Novartis Pharma GmbH, Chemi S.p.A, Eli Lilly Nederland B.V., Alvogen IPCo S.a.r.l., Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Egis Pharmaceuticals PLC, SymPhar Sp. z o.o., Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Vipha S.A., Fresenius Kabi Polska Sp.z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Fair-Med Healthcare GmbH, Hospira UK Ltd., medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Zakres wyłączenia jawności: dane przekazane przez NFZ dotyczące średnich ważonych cen za mg produktów stosowanych w chemioterapii niestandardowej dla leków podmiotów odpowiedzialnych: Roche Registration Ltd., Accord Healthcare Ltd., Fresenius Kabi Oncology Plc., Mylan S.A.S., Teva Pharma B.V., Aventis Pharma S.A., Actavis Group PTC ehf., Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG), Strides Arcolab International Limited, Amgen Europe B.V., AstraZeneca AB, CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Sandoz GmbH, Novartis Pharma GmbH, Chemi S.p.A, Eli Lilly Nederland B.V., Alvogen IPCo S.a.r.l., Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Egis Pharmaceuticals PLC, SymPhar Sp. z o.o., Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Vipha S.A., Fresenius Kabi Polska Sp.z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Fair-Med Healthcare GmbH, Hospira UK Ltd., medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 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. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmioty w interesie których dokonano wyłączenia jawności: Roche Registration Ltd., Accord Healthcare Ltd., Fresenius Kabi Oncology Plc., Mylan S.A.S., Teva Pharma B.V., Aventis Pharma S.A., Actavis Group PTC ehf., Alfred E. Tiefenbacher (GmbH & Co. KG), Strides Arcolab International Limited, Amgen Europe B.V., AstraZeneca AB, CSC Pharmaceuticals Handels GmbH, Sandoz GmbH, Novartis Pharma GmbH, Chemi S.p.A, Eli Lilly Nederland B.V., Alvogen IPCo S.a.r.l., Glenmark Pharmaceuticals s.r.o., Egis Pharmaceuticals PLC, SymPhar Sp. z o.o., Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Vipha S.A., Fresenius Kabi Polska Sp.z o.o., Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A., Fair-Med Healthcare GmbH, Hospira UK Ltd., medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH.

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:**ACCP** – American College of Chest Physicians**AHS** – Alberta Health Services**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych**ASCO** – American Society of Clinical Oncology**AWMF** – Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften**CADTH** – Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health**CAE** – schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, etopozyd**CAV** – schemat: cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna**CCA** – Cancer Council Australia**CCO** – Cancer Care Ontario**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego**EGFR** – ang. *epidermal growth factor receptor* - receptor czynnika wzrostu naskórka**EMA** – ang. *European Medicines Agency* - Europejska Agencja ds. Leków**FDA** - ang. *Food and Drug Administration* - Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków**HAS** – Haute Autorité de Santé**KOS** – Konferencja Okrągłego Stołu**mg** – milligram**Mbq** – mega bekerel, jednostka miary**MSAC** – Medical Services Advisory Committee**MZ** – Ministerstwo Zdrowia**NHMRC** – National Health and Medical Research Council**NICE** – National Institute for Health and Care Excellence**NCCN** – National Comprehensive Cancer Network**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia**NPLD** – ang. *non-pegylated liposomal doxorubicin* - doksorubicyna liposomalna niepegylowana**NSCLC/NDRP** – ang. *non-small cell lung cancer* - niedrobnokomórkowy rak płuca**PBAC** – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee**PTAC** – Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee**PUO** – Polska Unia Onkologii**SCLC/DRP** – ang. *small cell lung cancer* - rak drobnokomórkowy płuca**SIGN** – Scottish Intercollegiate Guidelines Network**SMC** – Scottish Medicines Consortium**TNM** – ang. *Tumor Nodus Metastases* - klasyfikacja kliniczno-patomorfologiczna stopnia zaawansowania nowotworów**UICC** – Union for International Cancer Control**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* – Światowa Organizacja Zdrowia**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	7
2.1.	Problem zdrowotny	7
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia	11
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	13
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory	13
2.3.1.	Interwencje	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne	14
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane	14
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena	15
2.3.1.4.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną	15
2.3.2.	Komparatory	18
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną	19
3.	Opinie ekspertów	23
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej	24
4.1.	Rekomendacje kliniczne	24
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	28
5.	Finansowanie ze środków publicznych	29
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce	29
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce	30
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach	43
6.	Wskazanie dowodów naukowych	44
6.1.	Analiza kliniczna	44
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej	44
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej	45
6.1.2.1.	Opracowania wtórne	45
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych	45
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo	45
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	45
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych	45
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia	46
7.	Podsumowanie	47
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich	47
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu	47
8.	Piśmiennictwo	50
9.	Załączniki	52

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-01-15, MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu określonym kodem ICD-10:

C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca

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:

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana

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

Nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

TEVA Pharma B.V.
Computerweg 10
3542DR Utrecht
Holandia

Producenci/podmioty odpowiedzialne dla komparatorów:

Brak

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: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca.

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

Dodatkowe informacje:

Pismo zlecające przeprowadzenie oceny z dnia 10.01.2014 r. znak: MZ-PLA-460-19199-72/DJ/14 (otrzymane dnia 15.01.2014 r.) jako termin wydania rekomendacji wskazuje dzień **31.03.2014 r.**

Zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego, Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) został dopuszczony do obrotu jako lek pierwszego rzutu w leczeniu dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w leczeniu chorych na nowotwory złośliwe klasyfikowane do kodu ICD-10 C34.8 wykracza poza aktualną Charakterystykę Produktu Leczniczego leku Myocet. Wskazanie to jest więc zastosowaniem **off-label**.

Źródło: korespondencja MZ, WHO ICD-2010, ChPL Myocet

2.1. Problem zdrowotny

ICD-10: C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca

Definicja

Nowotwory płuca i oskrzeli stanowią heterogenną grupę pod względem histologicznym. Nowotwory płuca wywodzą się z komórek wyściełających drogi oddechowe i są również nazywane nowotworami oskrzelopochodnymi. Ich miejscem powstawania są oskrzela główne, mniejsze oskrzela prowadzące do segmentów płuca lub drobne oskrzeliki prowadzące do pęcherzyków płucnych. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca, a jako determinantę sposobu leczenia przyjmuje się typ histologiczny nowotworu oraz stadium zaawansowania. W związku z powyższym wszystkie informacje dotyczące szerokiego pojęcia raka płuc odnoszą się odpowiednio do nowotworu złośliwego oskrzela i płuca: zmiany przekraczającej granice oskrzela i płuca.

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-pluca-oplucnej-tchawicy/#e>

Epidemiologia

Rak płuca jest obecnie najczęstszym nowotworem złośliwym na świecie (ok. 1,2 mln zachorowań i ok. 1,1 mln zgonów, co stanowi odpowiednio ok. 12% wszystkich zachorowań i ok. 18% zgonów z powodu nowotworów).

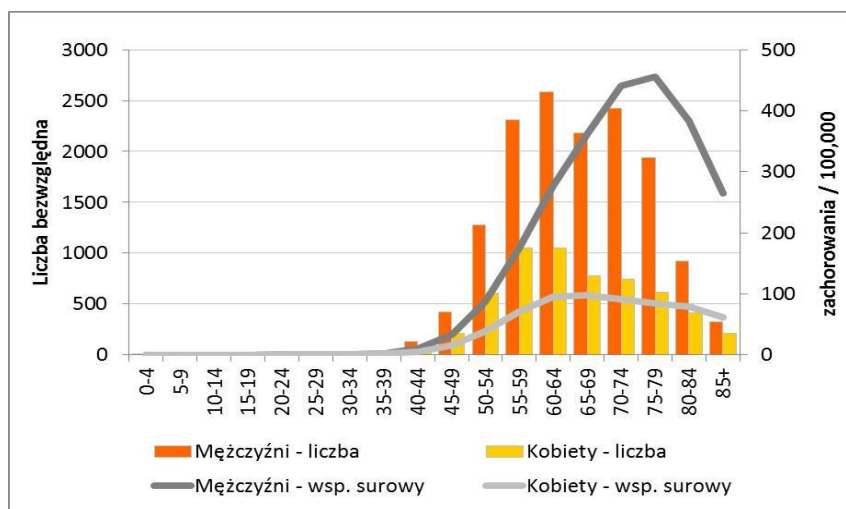
Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe płuca w Polsce wynosiła w 2010 roku prawie 21000, z czego u mężczyzn prawie 15000 i ponad 6000 u kobiet. Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 u kobiet i 15 961 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,2 i 54,1). Wyższa umieralność w porównaniu z zachorowalnością wynika z niepełnej rejestracji zachorowań.

Rak płuca występuje niemal 3-krotnie częściej u mężczyzn, ale proporcja ta ostatnio zmniejsza się. Większość zachorowań na nowotwory złośliwe płuca występuje po 50 roku życia (96% zachorowań u mężczyzn i 95% zachorowań u kobiet), przy czym około 50% zachorowań u obu płci przypada na populację osób po 65 roku życia (rys. 1). Ryzyko zachorowania na raka płuca wzrasta z wiekiem, osiągając

szczyt u mężczyzn w ósmej dekadzie życia ($455/10^5$), u kobiet zaś na przełomie szóstej i siódmej dekady życia ($100/10^5$).

W Polsce około 10% chorych przeżywa 5 lat. W USA odsetek 5-letnich przeżyć jest większy i wynosi 14%.

Źródło: PUO 2013, KRN, <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>, Kordek 2007



Rysunek 1. Zachorowalność na raka płuca w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

[źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>]

Etiologia i patogeneza

Istnieją co najmniej 3 grupy czynników zwiększających ryzyko rozwoju raka oskrzeli. Do pierwszej grupy należą **karcynogeny**, czyli czynniki rakotwórcze. Przede wszystkim jest to wdychanie dymu tytoniowego. Uważa się, że jest ono przyczyną co najmniej 80% przypadków raka oskrzeli. Zwiększone ryzyko karcynogenezy dotyczy również palaczy biernych.

Drugim co do częstości czynnikiem ryzyka rozwoju raka oskrzeli jest azbest. Jego wpływ rakotwórczy jest potęgowany przez jednoczesne palenie tytoniu. W dalszej kolejności należy wymienić karcynogeny przemysłowe, takie jak: związki arsenu, chromu, nikiel, policykliczne węglowodory aromatyczne, substancje radioaktywne (radon, uran) oraz czynniki środowiskowe.

Ponieważ ryzyko rozwoju raka oskrzeli jest ponad 2-krotnie większe u potomstwa osób z tą chorobą, uważa się, że istotną rolę etiologiczną odgrywają także **czynniki genetyczne**.

Trzecią grupę czynników ryzyka stanowią **uwarunkowania anatomiczne**. Zdecydowanie częściej raki oskrzeli umiejscawiają się w bliznach, w ścianach jam oraz u chorych z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc. Wieloletnia ekspozycja na któryś z wymienionych czynników, zwłaszcza jeżeli jest ich więcej niż jeden, prowadzi do metaplastji nabłonka płaskiego, następnie jego dysplazji, a w końcu do rozwoju raka. Uważa się, że w patogenezie powyższych zmian bierze udział uszkodzenie DNA, aktywacja onkogenów komórkowych i pobudzenie przez czynniki wzrostu.

Źródło: Fornocewicz 2009

Obraz kliniczny

Wczesny rak płuca przebiega na ogół bezobjawowo. U części chorych mogą wystąpić mało charakterystyczne objawy kliniczne, w postaci kaszlu, krwioplucia, nawracających zakażeń mięszu płucnego oraz płatowego zapalenia płuc. Wczesny rak płuca rozpoznawany jest prawie zawsze przypadkiem, m.in. w wyniku wykonania zdjęcia rentgenowskiego klatki piersiowej z innej przyczyny niż diagnostyka raka. Chorzy we wczesnym stopniu zaawansowania raka płuca zazwyczaj nie mają żadnych dolegliwości i nieprawidłowości w badaniu przedmiotowym.

Występowanie objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza zwykle sugeruje, że nowotwór jest już nieoperacyjny. Najczęściej spotyka się: bóle zlokalizowane w klatce piersiowej, duszność, chrypkę, utrudnienie połykania, objawy zespołu żyły głównej górnej.

W około 30% przypadków przerzuty odległe są pierwszym objawem raka płuca. Przerzuty mogą występować w każdym narządzie i powodować odpowiednie objawy kliniczne. Zwykle obserwuje się przerzuty do kości, wątroby i mózgu. Często występują także bezobjawowe przerzuty do nadnerczy (stwierdzone w badaniu autopsyjnym aż u około 40% osób zmarłych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca). U ok. 10% chorych na drobnokomórkowego raka płuca lokalizacją rozsiewu jest szpik kostny.

Rak płuca dzieli się na dwie główne postacie patomorfologiczne, różniące się także zasadniczo pod względem klinicznym:

- Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC) - dotyczy około 80% chorych:
 - Rak płaskonabłonkowy (40%);
 - Rak gruczołowy (30%);
 - Rak wielkokomórkowy (10%);
- Rak drobnokomórkowy (SCLC) – spotykany u około 20% chorych.

Podział oparty na klasyfikacji WHO z 2004 roku przedstawia poniższa tabela.

Tabela 1. Klasyfikacja histologiczna raka płuca wg Światowej Organizacji Zdrowia (2004) z modyfikacją IASLC dla raka gruczołowego (2011)

Typy	Odmiany
Rak płaskonabłonkowy	<ul style="list-style-type: none"> • brodawkowaty, • jasnokomórkowy, • z drobnych komórek, • podstawnokomórkowy
Rak drobnokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • złożony
Raki gruczołowe (wg IASLC 2011) <ul style="list-style-type: none"> • zmiana przedinwazyjna, <ul style="list-style-type: none"> ○ nietypowa hiperplazja gruczołowa, ○ gruczolakorak <i>in situ</i> (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany), ○ gruczolakorak minimalnie naciekający (nieśluzotwórczy, śluzotwórczy, mieszany) • gruczolakorak naciekający (z przewagą utkania <i>lepidic</i>, pęcherzykowego, brodawkowatego, mikrobrodawkowatego, litego z wytwarzaniem śluzu), • inne postacie gruczolakoraka 	<ul style="list-style-type: none"> • sygnetowatokomórkowy
Rak wielkokomórkowy	<ul style="list-style-type: none"> • z cechami neuroendokrynności, • mieszany z morfologicznymi cechami neuroendokrynności, • podstawnokomórkowy, • limfoepitelioidalny, • jasnokomórkowy
Rak gruczołowo - płaskonabłonkowy	
Raki pleomorficzne z różnicowaniem rzekomo – mięsakovym, elementami mięsaka wrzecionowato - komórkowego lub olbrzymiokomórkowego <ul style="list-style-type: none"> • pleomorficzny, • wrzecionowatokomórkowy, • olbrzymiokomórkowy, • mięsakorak, • <i>blastoma</i> płuc 	
Rakowiaki <ul style="list-style-type: none"> • typowy, • atypowy 	

Raki z gruczołów typu śliniankowego <ul style="list-style-type: none"> • śluzowo – naskórkowy, • gruczołowo – torbielowaty, • inne 	
Raki niesklasyfikowane	

Źródło: PUO 2013

Klasyfikację histologiczną uzupełnia podział według zróżnicowania (histologiczna złośliwość), który wyróżnia 4 stopnie: GX – brak możliwości określenia zróżnicowania, G1 – zróżnicowanie wysokie, G2 – zróżnicowanie umiarkowane, G3 – zróżnicowanie niskie i G4 – rak niezróżnicowany. Stopień złośliwości histologicznej ma jednak ograniczone znaczenie podczas podejmowania decyzji dotyczącej wyboru leczenia. Ocenę zaawansowania raka płuca przeprowadza się z kolei za pomocą klasyfikacji TNM. Ocena zaawansowania polega na określeniu przy użyciu skali numerycznej stopnia zaawansowania miejscowego, regionalnego i ogólnoustrojowego nowotworu. Klasyfikację TNM przedstawiono w postaci tabelarycznej w załącznikach do niniejszego raportu (Zal. 1, Zal. 2).

Źródła: Kordek 2007, PUO 2013

Diagnostyka

Guz pierwotny rośnie w sposób bezobjawowy. Jest to główny problem związany z jego wczesnym wykrywaniem. Pojawienie się objawów klinicznych łączy się ze wzrostem guza pierwotnego naciekającym tkanki zewnątrzplucne bądź jego rozrostem wewnątrzoskrzelowym. Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym (SCLC) i niedrobnokomórkowym (NSCLC) oraz ocena zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia. Ocenę chorego rozpoczyna dokładne zebranie wywiadu i badanie przedmiotowe. Kolejnym etapem jest próba pobrania materiału do badania mikroskopowego i określenie stadium zaawansowania wg klasyfikacji TNM na podstawie badań obrazowych i inwazyjnych. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie histologicznego badania wycinka pobranego w czasie bronchoskopii lub cytologicznego badania wymazu z oskrzeli, a w zmianach obwodowych – cytologicznego badania materiału uzyskanego na drodze biopsji przez ścianę klatki piersiowej. Są to podstawowe metody diagnostyczne w raku płuc.

Źródła: Kołodziej 2010, Jassem 2009

Leczenie i cele leczenia

Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego.

Rak niedrobnokomórkowy

Resekcja mięszu płuca jest leczeniem z wyboru we wczesnych postaciach niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC), czyli u chorych w I i II stopniu zaawansowania klinicznego nowotworu wg klasyfikacji TNM oraz u wybranych chorych w III stopniu zaawansowania. W IV stopniu leczenie chirurgiczne stosuje się wyjątkowo i dotyczy ono wybranych chorych z operacyjnym ogniskiem pierwotnym oraz pojedynczym przerzutem w płucu, nadnerczu lub ośrodkowym układzie nerwowym. Stosowanie przedoperacyjnej chemioterapii może być uzasadnione jedynie u wybranych chorych w stopniu zaawansowania pIIIA, z zajęciem węzłów chłonnych grup N2, których potencjalnie można zakwalifikować do lobektomii.

Pooperacyjną chemioterapię powinno się stosować jako postępowanie rutynowe u chorych na NSCLC w stopniach zaawansowania pII i pIIIA, którzy przebyli doszczętną resekcję mięszu płucnego.

Radykalną radioterapię (z intencją wyleczenia) stosuje się u chorych na NDRP w III stopniu zaawansowania, a także we wczesnych stadiach (I i II stopień) u chorych, których nie można zakwalifikować do resekcji płucnej z przyczyn medycznych lub z powodu braku zgody na operację.

Jedną z metod zmierzających do poprawy wyników leczenia w stadium miejscowego zaawansowania jest skojarzenie radioterapii i chemioterapii. Celem tej strategii jest zwiększenie miejscowego efektu napromieniania oraz obniżenie ryzyka rozsiewu krwiopochodnego.

Rak drobnokomórkowy

Wskazania do chirurgicznego leczenia drobnokomórkowego raka płuca (SCLC) są bardzo ograniczone i dotyczą wybranych chorych we wczesnych stadiach choroby, a wycięcie mięszu płucnego zawsze powinno być uzupełnione chemioterapią. W szczególnych sytuacjach resztkowe zmiany nowotworowe

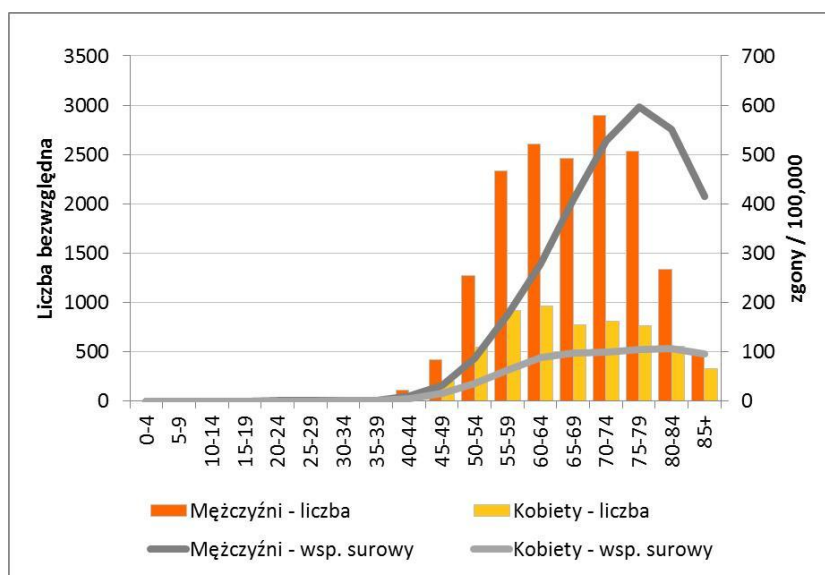
mogą być poddane resekcji po zakończonym leczeniu systemowym. W pozostałych przypadkach leczenie chirurgiczne można stosować jedynie w ramach badań klinicznych.

Leczenie chorych na SCLC w stadium ograniczonym w zależności od charakterystyki chorego i nowotworu obejmuje chemioradioterapię lub chemioterapię. W obu sytuacjach zaleca się schemat chemioterapii zawierający cisplatynę i etopozyd. W przypadku kojarzenia chemio- i radioterapii zalecane jest jednoczesne stosowanie obu metod. Do chemioradioterapii – zwłaszcza jednoczesnej – należy kwalifikować chorych w dobrym stanie sprawności i z korzystnymi czynnikami rokowniczymi. Skojarzenie cisplatyny i etopozydu jest również najczęstszym schematem stosowanym u chorych w stadium rozsiałym. W przypadku progresji choroby po pierwotnym leczeniu należy rozważyć ponowne zastosowania pierwszorazowej chemioterapii, chemioterapii drugiej linii, paliatywnej radioterapii lub postępowania objawowego.

Źródło: Jassem 2009

2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Większość zgonów z powodu nowotworów złośliwych płuca występuje po 50 roku życia (zaledwie 5% zgonów odnotowano w młodszym wieku), przy czym ponad 50% zgonów odnotowano po 65 roku życia. Najwięcej zgonów u mężczyzn notuje się w siódmej dekadzie życia, u kobiet na przełomie szóstej i siódmej dekady życia. Ryzyko zgonu z powodu tego nowotworu wzrasta wraz z wiekiem począwszy od piątej dekady życia i najwyższe wartości osiąga po 70 roku życia u mężczyzn i kobiet (odpowiednio około $600/10^5$ i $100/10^5$).



Rysunek 3. Umieralność na raka płuca w Polsce w latach 2008-2010 w zależności od wieku

Źródło: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-zlosliwe-oplucnej-pluca-c33-34/>

W Polsce standaryzowany współczynnik zgonów z powodu nowotworu złośliwego oskrzela i płuca (C34) w populacji męskiej i żeńskiej w 2011 r. wyniósł odpowiednio 54,1 i 16,2.

Tabela 2. Dane z raportów Centrum Onkologii w Warszawie: Zachorowalność i śmiertelność u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34 nowotwór złośliwy oskrzela i płuca (nie wyszczególniono kodu C34.8)

Współczynnik	2009		2010		2011	
	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni	kobiety	mężczyźni
standaryzowany współczynnik zachorowalności	16,7	53,3	16,9	52,2	17,2	50,0
standaryzowany współczynnik śmiertelności	16,0	58,3	16,3	56,2	16,2	54,1

http://epid.coi.waw.pl/km/std_zg_rozp/default.asp

Wg eksperta klinicznego, prof. Macieja Krzakowskiego, rak płuca może przyczynić się do:

- przedwczesnego zgonu,

- niezdolności do samodzielnej egzystencji,
- niezdolności do pracy (trwałej albo przejściowej, całkowitej albo częściowej),
- przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby,
- obniżenia jakości życia (trwałego albo przejściowego).

Źródło: stanowisko eksperckie – prof. Maciej Krzakowski

2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Ocenianą substancją leczniczą jest doksorubicyna liposomalna niepegylowana (preparat Myocet, 50 mg, kod EAN 13: 5909990213559). Lek podawany jest dożylnie, dostępny jest w formie trzech fiolek: proszku, dyspersji i rozpuszczalnika do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji. Chlorowodorek doksorubicyny może wywierać działanie przeciwnowotworowe i toksyczne za pomocą szeregu mechanizmów obejmujących hamowanie topoizomerazy II, jak również poprzez polimerazę DNA i RNA, tworzenie wolnych rodników oraz wiązanie z błoną komórkową. Farmakokinetyka całkowitej doksorubicyny w osoczu u pacjentów otrzymujących Myocet wykazuje duży stopień zróżnicowania pomiędzy poszczególnymi pacjentami. Ogólnie jednak stężenie całkowitej doksorubicyny w osoczu jest znacząco większe w przypadku stosowania produktu Myocet niż w przypadku stosowania konwencjonalnej doksorubicyny.

Przewaga doksorubicyny w liposomach nad konwencjonalną doksorubicyną jest związana z redukcją kardiotoxyczności. Umieszczenie cząsteczek substancji czynnej w liposomach wiąże się z inną dystrybucją leku, niż to ma miejsce w przypadku klasycznej postaci chlorowodoru doksorubicyny. W badaniach przeprowadzanych na zwierzętach udowodniono bowiem, że liposomalne postacie antracyklin wykazują zmniejszoną dystrybucję do komórek mięśnia sercowego, błony śluzowej żołądka oraz jelit, zachowując jednocześnie jednakową skuteczność cytotoksyczną w komórkach guza nowotworowego.

Wg ekspertów klinicznych, prof. Krzakowskiego oraz ██████████, stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca nie jest uzasadnione, dlatego nie sposób odnieść się do istotności ocenianej technologii w rozpatrywanym wskazaniu.

Źródło: ChPL Myocet, Głogowska 2010, opinia ekspercka – prof. Maciej Krzakowski, ██████████

2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

W piśmiennictwie brak jest danych odnośnie metod leczenia nowotworu przekraczającego granice oskrzela lub płuca. Doniesienia naukowe, w tym krajowe i światowe wytyczne postępowania terapeutycznego, nie różnicują sposobów leczenia ze względu na lokalizację zmian nowotworowych. Metody te zależą natomiast od **typu histologicznego nowotworu** oraz **stopnia jego zaawansowania**.

Zgodnie z opiniami ekspertów oraz rekomendacjami klinicznymi, u chorych na **niedrobnokomórkowe** raki płuca zalecane jest stosowanie chemioterapii według schematu zawierającego **cisplatynę** w skojarzeniu z jednym spośród wymienionych leków: **etopozyd, winorelbina, gemcytabina, docetaksel, paklitaksel, pemetreksed**. Użycie karboplatyny w skojarzeniu z wymienionymi lekami można rozważać jedynie u chorych z obecnością bezwzględnych przeciwwskazań do stosowania cisplatyny. W stadium zaawansowanym, leczenie chorych na uogólnionego NSCLC ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej, można rozważać zastosowanie chemioterapii, przede wszystkim wykorzystując leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (**gefitynib** lub **erlotynib**).

W przypadku **drobnokomórkowego** raka płuca najczęściej stosowany jest schemat złożony z **cisplatyny** i **etopozydu**. U chorych z nawrotem SCLC po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu.

Źródło: PUO 2013, opinia ekspercka – prof. Maciej Krzakowski

Ze względu na charakter ocenianego wskazania oraz uzależnienie sposobu leczenia raka płuca od typu histologicznego nowotworu **trudno wskazać jednoznacznie komparator dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C34.8**. Można jedynie stwierdzić, że bez względu na typ histologiczny najpowszechniej w raku płuca stosowane są **związki platyny**, najczęściej w postaci cisplatyny. **Należy jednak podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z**

definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Eksperti kliniczni, prof. M. Krzakowski oraz ██████████, uważają za niezasadne stosowanie NPLD w jakimkolwiek rodzaju nowotworu płuca lub oskrzela. Nie odnaleziono także innych dowodów naukowych precyzujących typ histologiczny oraz stopień zaawansowania nowotworu płuca lub oskrzela, w którym dopuszcza się stosowanie NPLD. W efekcie tego nie jest możliwe ustalenie, jakie technologie lekowe można uznać za odpowiednie komparatory dla wnioskowanej substancji w ocenianym wskazaniu.

2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Oszacowania populacji pochodzące z opinii eksperckich odnoszą się do wielkości populacji chorych na raka płuca ogółem, bez wyszczególnienia pacjentów z rozpoznaniem zmian przekraczających granice płuca i oskrzela (Tabela 3). Dane otrzymane z systemów informatycznych NFZ określają natomiast precyzyjnie liczbę chorych z rozpoznaniem ocenianym C34.8 (Tabela 4).

Tabela 3. Zapadalność, chorobowość oraz liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii w rozpoznaniu C34.8 wg opinii eksperckich

	Wskaźnik	Prof. Krzakowski	██████████
C34.8	Zapadalność	Rocznie – w Polsce – rak płuca jest rozpoznawany u około 22 000 chorych	60/100 tys.
	Chorobowość	Liczba chorych żyjących z rozpoznaniem raka płuca w ciągu roku wynosi około 23 000	50/100 tys.
	Liczba pacjentów poddawanych w ciągu roku ocenianej technologii	Nie dotyczy – stosowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej nie jest uzasadnione w przedmiotowym wskazaniu	Nie dotyczy

Źródło: opinia ekspercka – prof. Krzakowski, ██████████

Tabela 4. Całkowita liczba pacjentów z ocenianym rozpoznaniem C34.8 we wszystkich rodzajach świadczeń w latach 2010 – 2013 (III kwartał) – dane NFZ

Rok	Liczba pacjentów
2010	15 808
2011	16 626
2012	17 547
2013	14 872

Źródło: korespondencja NFZ

2.3. Interwencje oceniane i komparatory

2.3.1. Interwencje

W tabeli poniżej zebrano podstawowe dane dotyczące ocenianej technologii.

Tabela 5. Opis ocenianej interwencji

Nazwa produktu leczniczego	Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana)
Zarejestrowane dawki i postać	50 mg, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji; kod EAN 13: 5909990213559
Zalecana dawka	ChPL produktu leczniczego Myocet podaje zalecenia dotyczące dawkowania wyłącznie w zarejestrowanym wskazaniu: rak piersi z przerzutami. Standardowa dawka leku wynosi 60 – 75 mg/m ² pc. (dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m ² pc.). Zalecane jest zmniejszenie pierwszej dawki produktu Myocet w przypadku pacjentów z przerzutami nowotworowymi do wątroby. Przed podaniem produkt należy rozcieńczyć, końcowe stężenie chlorowodoru doksorubicyny powinno wynosić od 0,4 mg/ml do 1,2 mg chlorowodoru doksorubicyny w 1 ml. Myocet jest podawany w infuzji dożylniej przez 1 godzinę co 3 tygodnie.

	Niedostępne są wiarygodne dane dotyczące dawkowania w ocenianym wskazaniu.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą (laktoza, fosfatydylocholina, cholesterol, kwas cytrynowy, wodorotlenek sodu, woda do wstrzykiwań, węglan sodu).
Interakcje z innymi produktami	Nie przeprowadzono specyficznych badań zgodności produktu Myocet z innymi lekami. Prawdopodobne są interakcje produktu Myocet z substancjami, które powodują interakcje z konwencjonalną doksorubicyną. Stężenie doksorubicyny i jej metabolitu - doksorubicynolu - w osoczu może ulec zwiększeniu w przypadku podawania doksorubicyny z cyklosporyną, werapamilem, paklitakselem lub innymi lekami, które są inhibitorami glikoproteiny P. Interakcje z doksorubicyną odnotowano także w przypadku jednoczesnego stosowania streptozocyny, fenobarbitalu, fenytoiny i warfaryny. Nie przeprowadzono badań dotyczących działania produktu Myocet na inne substancje. Niemniej jednak, doksorubicyna może potęgować toksyczność innych środków przeciwnowotworowych. Jednoczesne podawanie innych leków o znanym działaniu kardiotoksycznym lub leków o działaniu nasercowym (np. antagonistów wapnia) może zwiększać ryzyko kardiotoksyczności. Jednoczesne podawanie innych leków w liposomach lub kompleksach z lipidami, lub dożylnych emulsji tłuszczowych może zmienić charakterystykę farmakokinetyczną produktu Myocet.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

Źródło: ChPL Myocet

2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

W dniu 13.07.2000 r. Komisja Europejska wydała decyzję, na podstawie której produkt leczniczy Myocet został dopuszczony do obrotu na obszarze całej Unii Europejskiej we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z nowotworem złośliwym piersi z przerzutami, w skojarzeniu z cyklofosfamidem (EU/1/00/141/001). Od momentu rejestracji nie rozszerzono wskazań, w których produkt leczniczy Myocet może być stosowany.

Źródło: <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h141.htm>

Do czasu złożenia niniejszego raportu FDA nie wydała zgody na dopuszczenie ocenianej technologii do obrotu na terenie Stanów Zjednoczonych.

Źródło: <http://www.fda.gov>

Na terenie UE zarejestrowany jest także produkt leczniczy Caelyx, który zawiera doksorubicynę liposomalną pegylowaną. Produkt ten można stosować:

- w monoterapii raka piersi z przerzutami u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem powikłań ze strony mięśnia sercowego;
- w leczeniu zaawansowanego raka jajnika u pacjentek, u których chemioterapia I rzutu związkami platyny zakończyła się niepowodzeniem;
- w leczeniu pacjentów z progresją szpiczaka mnogiego w terapii skojarzonej z bortezomibem, którzy wcześniej otrzymali co najmniej jeden rzut leczenia i którzy już zostali poddani transplantacji szpiku lub się do niej nie kwalifikują;
- w leczeniu mięsaka Kaposi'ego (ang. KS) w przebiegu AIDS u pacjentów z małą liczbą CD4 (<200 limfocytów CD4/mm³) ze znacznym zajęciem błon śluzowych, skóry lub narządów wewnętrznych. Preparat Caelyx może być stosowany u pacjentów z AIDS-KS w chemioterapii pierwszego lub drugiego rzutu, gdy pomimo wcześniej stosowanej terapii skojarzonej złożonej z co najmniej dwóch spośród następujących leków: alkaloidów barwinka, bleomycyny i standardowej postaci farmaceutycznej doksorubicyny (lub innej antracykliny) obserwowano postęp choroby lub brak tolerancji.

Źródło: ChPL Caelyx

2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Produkt leczniczy Myocet w skojarzeniu z cyklofosfamidem jest zarejestrowany we wskazaniu: leczenie pierwszego rzutu wśród dorosłych kobiet z rakiem piersi z przerzutami.

Źródło: ChPL Myocet

2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Zlecenie MZ dotyczy jednego wskazania *off-label*, w którym obecnie dopuszczone jest stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ramach chemioterapii niestandardowej:

C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca.

Źródło: korespondencja MZ

2.3.1.4. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet) nie była wcześniej oceniana przez AOTM w przedmiotowym wskazaniu.

W AOTM trzykrotnie oceniano natomiast doksorubicynę liposomalną niepegylowaną we wskazaniach innych niż wnioskowane. Wydane w tej sprawie stanowiska i rekomendacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 6. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej.


Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 230/2013 z dnia 28.10.2013 r.</p> <p>oraz</p> <p>Rekomendacja nr 154/2013 z dnia 28.10.2013 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej dokсорubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4; C49.6; C56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„RP uznaje za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej, świadczenia opieki zdrowotnej „podanie dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4, C49.6, C56”, pod warunkiem stosowania leczenia jedynie u pacjentów ze wskazaniami do dokсорubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Korzyści sercoprotekcyjne produktu leczniczego Myocet nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana. Brak dowodów dotyczących mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci dokсорubicyny.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej dokсорubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C49.4; C49.6; C56, rozumianego, jako wchodzące w skład programu chemioterapii niestandardowej.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Subpopulacja leczona dokсорubicyną liposomalną niepegylowaną powinna obejmować chorych ze wskazaniami do dokсорubicyny, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych takich jak: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$. Prezes Agencji, zgodnie z opinią RP, podkreśla, iż brak jest dowodów świadczących o mniejszej skuteczności przeciwnowotworowej Myocetu w porównaniu do innych postaci dokсорubicyny, a korzyści kardioprotekcyjne dokсорubicyny liposomalnej nie zależą od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.”</p>
<p>Opinia Rady Przejrzystości nr 284/2013 z dnia 21.10.2013 r. w sprawie objęcia refundacją leku Myocet (doxorubicin), EAN 5909990212559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>RP „wydaje pozytywną opinię dot. stosowania preparatu Myocet (doxorubicin), EAN 5909990212559, w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w ChPL tj. w leczeniu chłoniaków, w przypadku współistnienia następujących czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych: łagodna dysfunkcja skurczowa lewej komory serca EF=40-50%, umiarkowane zwężenie zastawki aortalnej, ciężka arytmia komorowa, przebyta w przeszłości terapia dokсорubicyną konwencjonalną, z wykorzystaniem dawki łącznej $\geq 200 \text{ mg/m}^2$, z uwzględnieniem wymienionych w zleceniu przeciwwskazań.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Dokсорubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów, w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania dokсорubicyny jest istotne ryzyko kardiotoxyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na dokсорubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. (...)”</p>	<p>-</p>


Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 83/2012 z dnia 24.09.2012 r.</p> <p>oraz</p> <p>Rekomendacja nr 73/2012 z dnia 24.09.2012 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych</p> <p>w zakresie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych lub zmiany sposobu finansowania świadczenia „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za niezasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „Podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych”, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej u pacjentów z rozpoznaniem NHL, leczonych z zastosowaniem schematu R-CHOP, u których przekroczona została skumulowana dawka życiowa antracyklin (500 mg/m²).”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Podawanie dokсорubicyny jest ograniczone skumulowaną dawką życiową, zależną od wieku, chorób i terapii przebytych. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na dokсорubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej. W przypadku braku możliwości leczenia dokсорubicyną konwencjonalną (przekroczenie skumulowanej dawki życiowej) zastosowanie postaci liposomalnych, pomimo niewielkiej ilości danych klinicznych o ograniczonej wiarygodności, może umożliwić uzyskanie zamierzonej efektywności terapeutycznej. Ze względu na konieczność indywidualizacji kwalifikacji do leczenia i zastosowanie poza wskazaniami rejestracyjnymi, finansowanie powinno nadal odbywać się w ramach programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u></p> <p>„Prezes Agencji nie rekomenduje usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej ani dokonania zmiany sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej: podanie dokсорubicyny liposomalnej (Myocet®) w leczeniu chłoniaków nieziarniczych.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>„Dokсорubicyna konwencjonalna jest jednym z podstawowych środków stosowanych w schematach wielolekowych leczenia wielu nowotworów, w tym także chłoniaków. Ograniczeniem stosowania dokсорubicyny jest istotne ryzyko kardi toksyczności, stanowiącej drugą przyczynę zgonu po progresji choroby wśród pacjentów z chłoniakami. Stosowanie innych schematów leczenia, nieopartych na dokсорubicynie, według dostępnego piśmiennictwa, łączy się z obniżeniem efektywności klinicznej.”</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.3.2. Komparatory

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zastąpić 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. n. med. Maciej Krzakowski – Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej	„W Polsce chorzy na niedrobnokomórkowe raki płuca otrzymują najczęściej w ramach chemioterapii cisplatynę i jeden z kilku leków (winorelbina, gemcytabina, etopozyd, pemetreksed), a w przypadku drobnokomórkowego raka płuca najczęściej stosowany jest schemat złożony z cisplatyny i etopozydu.”	„Nie dotyczy – stosowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej nie jest uzasadnione w przedmiotowym wskazaniu.”	„Najtańszą technologią medyczną stosowaną w Polsce u chorych na raka płuca jest cisplatyna w skojarzeniu z etopozydem.”	„Najskuteczniejszą metodą chemioterapii jest: <ul style="list-style-type: none"> • Drobnokomórkowy rak płuca – cisplatyna i etopozyd; • Niedrobnokomórkowy rak płuca – cisplatyna i pemetreksed w rakach gruczołowych i wielkokomórkowych, cisplatyna i winorelbina w rakach płaskonabłonkowych.” 	„Opracowanie 'Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego – 2013' (rozdział – Nowotwory płuca i opłucnej śródpiersia) zalecają w: <ul style="list-style-type: none"> • Drobnokomórkowy rak płuca – cisplatynę i etopozyd; • Niedrobnokomórkowy rak płuca – cisplatynę i pemetreksed w rakach gruczołowych i wielkokomórkowych, cisplatynę i winorelbina w rakach płaskonabłonkowych.”
	-	-	„CAV”	„Topotekan lub CAV”	„Topotekan lub CAV”

Źródło: stanowisko eksperta – prof. Krzakowski, 

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

Stanowiska i rekomendacje Agencji wydane w sprawie interwencji związanych z aktualną oceną przedstawiono w tabeli poniżej. Należy podkreślić, że przedstawione stanowiska i rekomendacje nie dotyczą wprost wskazania C34.8.

Tabela 8. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące potencjalnych świadczeń alternatywnych

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 180/2013 i 181/2013 z dnia 9.09.2013 r. oraz Rekomendacja nr 114/2013 i 115/2013 z dnia 9.09.2013 r. Prezesa AOTM w sprawie oceny leku Xalkori (kryzotynib) kod EAN: 5909991004484 we wskazaniu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Xalkori (kryzotynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C 34).” <u>Uzasadnienie:</u> „Dotychczasowe dowody skuteczności leku Xalkori (kryzotynib) pochodzą z pojedynczego badania 3 fazy, w którym stwierdzono, w porównaniu z alternatywną (obecnie stosowaną) terapią, ponad dwukrotne wydłużenie czasu do progresji choroby (z 3 do 7,7 miesięcy) i subiektywne odczucie poprawy jakości życia, ale nie stwierdzono wydłużenia czasu przeżycia pacjentów. Lek Xalkori został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2012 r. zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego na okres 1 roku, a producent został zobowiązany do przedłożenia w pierwszym kwartale 2013 r. dalszych dowodów świadczących o korzyściach z jego stosowania. Jednak w dacie rozpatrywania niniejszego wniosku wnioskodawca oczekiwanych dalszych danych klinicznych nie przedłożył. Wniosek o finansowanie leku Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny. Lek jest także kosztowo nieefektywny.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Xalkori, kryzotynib, kapsułki twarde, 250 mg, 60 kapsulek, EAN 5909991004484, we wskazaniu: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca ALK-dodatniego (ICD-10 C34), realizowanym w ramach programu lekowego.” <u>Uzasadnienie:</u> „Kryzotynib został przez Komisję Europejską dopuszczony do obrotu w październiku 2001 r. na okres 1 roku. Dotychczasowe dowody skuteczności wnioskowanego produktu pochodzą z pojedynczego niezaślepionego, dwuramiennego badania 3 fazy, w którym nie potwierdzano wydłużenia czasu przeżycia pacjentów, a jedynie wydłużenie czasu do progresji choroby z 3 do 7,7 miesięcy i subiektywne odczucie poprawy jakości życia. Badanie to odznaczało się ograniczeniami utrudniającymi jednoznaczną interpretację danych i nie zostało zakończone do chwili opracowywania niniejszej rekomendacji. Ponadto dostępne dane wskazują, że wnioskowana technologia jest nieefektywna kosztowo. Wniosek o finansowanie produktu Xalkori (kryzotynib) ze środków publicznych należy uznać za przedwczesny.”</p>
<p>Stanowisko RP nr 182/2013 z dnia 9.09.2013 r. oraz Rekomendacja Prezesa AOTM nr 116/2013 z dnia 9.09.2013 w sprawie oceny leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem (II linia leczenia)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją leku Iressa (gefitynib) we wskazaniu leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca gefitynibem w II linii leczenia”. <u>Uzasadnienie:</u> „Lek Iressa (gefitynib) należy do leków, których mechanizm działania opiera się na blokowaniu kinazy tyrozynowej receptora dla naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR). Środek ten jest finansowany ze środków publicznych w Polsce, w ramach programu lekowego, w pierwszej linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc z nadekspresją EGFR. Dostępne dane kliniczne wspierające zastosowanie produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowych nowotworów płuc nie są jednoznacznie przekonujące (...)”.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Iressa (gefitynibum), we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego: leczenie niedrobnokomórkowego raka płuc gefitynibem w II linii leczenia (ICD-10 C-34).(…)” <u>Uzasadnienie:</u> „Dostępne dane kliniczne dowodzące skuteczności klinicznej produktu leczniczego Iressa w II linii leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w porównaniu z obecnie stosowanymi terapiami nie są jednoznaczne. W odniesieniu do przeżycia całkowitego nie wykazano istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami lub wykazano statystycznie tylko nie gorszą skuteczność (non-inferiority); mediana przeżycia całkowitego była większa w grupie chorych otrzymującej gefitynib niż w grupie chorych przyjmujących pemetreksed”.</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko RP nr 102/2012, 103/2012, 104/2012 z dnia 30.10.2012 r. oraz Rekomendacja nr 92/2012, 93/2012, 94/2012 Prezesa AOTM w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) (EAN: 5909990334261) we wskazaniu: leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Przejrzystości uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva (erlotynib) w ramach proponowanego przez wnioskodawcę programu lekowego: „Erlotynib. Leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca”. Jednocześnie Rada pozytywnie opiniuje finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie. Jednocześnie Rada nie akceptuje zaproponowanego przez wnioskodawcę instrumentu podziału ryzyka i warunkuje finansowanie pogłębieniem oferty, skutkującej obniżeniem kosztu leczenia do poziomu zapewniającego efektywność kosztową określoną przez ustawę o refundacji.” <u>Uzasadnienie:</u> „Przesłankami pozytywnej rekomendacji Rady są wyniki randomizowanego badania klinicznego w którym stwierdzono, że zastosowanie monoterapii erlotynibem jako pierwszej linii leczenia (...) prowadzi, w porównaniu do stosowania chemioterapii, do statystycznie istotnego wydłużenia czasu do progresji choroby, a działania niepożądane takiego leczenia są mniej niebezpieczne, co w sumie ma pozytywny wpływ na jakość życia chorych.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach wnioskowanego programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Jednocześnie, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, Prezes Agencji uważa za zasadne finansowanie produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”, w odrębnej grupie limitowej, wydawanego bezpłatnie.” <u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu leczniczego Tarceva, erlotynib, tabl. powlek., 25 mg, 30 tabl., EAN 5909990334261, w ramach programu lekowego „Erlotynib – leczenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. Prezes Agencji równocześnie podziela opinię Rady Przejrzystości i przychyliła się do zasadności finansowania produktu leczniczego erlotynib (Tarceva) w ramach rozszerzenia obecnie finansowanego programu „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca (ICD-10 C34)”. (...) Biorąc pod uwagę złożoność choroby, terapia erlotynibem ma akceptowalny profil bezpieczeństwa i pozytywny wpływ na jakość życia chorych.”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 47/2011 z dnia 9.06.2011 r. oraz Rekomendacja nr 36/2011 Prezesa AOTM z dnia 9.06.2011 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „II linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadną zmianę sposobu finansowania świadczenia gwarantowanego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu substancji czynnej (Tarceva®) erlotynib” (w drugiej linii leczenia) poprzez przeniesienie przedmiotowej substancji czynnej z katalogu substancji czynnych stosowanych w terapii nowotworów do programu zdrowotnego „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca”. <u>Uzasadnienie:</u> Rada uznaje za zasadne stosowanie erlotynibu u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca z aktywną mutacją EGFR w II linii leczenia. Rada zwraca przy tym uwagę, że koszt testów genetycznych wykrywających mutację EGFR powinien ponosić NFZ, gdyż zapobiega to potencjalnemu konfliktowi interesów w przypadku kwalifikowania chorych do leczenia na podstawie testów finansowanych przez producenta leku.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zmianę sposobu finansowania świadczenia opieki zdrowotnej „druga linia leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Tarceva® (erlotynib)” poprzez usunięcie produktu leczniczego erlotynib z katalogu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii i równoczesne włączenie przedmiotowego świadczenia do programu zdrowotnego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca. <u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychyliła się do Stanowiska Rady Konsultacyjnej, iż zasadne jest udostępnienie erlotynibu wybranym chorym (z aktywną mutacją EGFR), na niedrobnokomórkowego raka płuca w II linii leczenia. Z uwagi na fakt, iż koszty uzyskania efektów zdrowotnych stosowania przedmiotowej technologii medycznej są niewspółmiernie wysokie w stosunku do możliwych do uzyskania potencjalnych korzyści z jej stosowania oraz mając na względzie ekonomikę alokacji środków publicznych wskazane jest wprowadzenie skuteczniejszych metod kontroli zasadności stosowania tej technologii u pacjentów, wśród których m.in. podkreślić należy wyodrębnienie subpopulacji, dla której przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści. Prezes Agencji uważa, że w obecnych warunkach stan</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
		taki zapewni stosowanie przedmiotowej technologii w ramach programu zdrowotnego. Równocześnie Prezes Agencji przychyła się do stanowiska Rady Konsultacyjnej odnośnie poniesienia przez płatnika publicznego kosztów testów genetycznych wyodrębniających subpopulację pacjentów, którym przedmiotowa technologia przyniesie największe korzyści (testy wykrywające mutację EGFR)."
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 87/27/2010 z dnia 20.12.2010 r. oraz Rekomendacja nr 43/2010 Prezesa AOTM z dnia 20.12.2010 r. w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, świadczenia gwarantowanego „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uważa za zasadne usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programów terapeutycznych chemioterapii niestandardowej).” <u>Uzasadnienie:</u> „Rada uznała, że wobec braku wpływu produktu leczniczego na przeżycia całkowite, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej „leczenie raka płuca o histologii innej niż w przeważającym stopniu płaskonabłonkowa przy wykorzystaniu produktu leczniczego Avastin (bewacyzumab)” (rozumianego jako wchodzące w skład programu terapeutycznego dotyczącego chemioterapii niestandardowej). <u>Uzasadnienie:</u> „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Konsultacyjnej, (...) przychyła się do argumentacji, iż wobec braku wpływu na ogólną śmiertelność, niską efektywność mierzoną zastępczymi punktami końcowymi oraz wysokie ryzyko wystąpienia licznych i poważnych działań niepożądanych, ponoszenie przez płatnika publicznego wysokich kosztów terapii bewacyzumabem nie jest uzasadnione.”</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 63/19/2010 z dnia 7.09.2010 r. oraz Rekomendacja nr 31/2010 Prezesa AOTM w sprawie usunięcia z wykazu świadczeń gwarantowanych albo zmiany poziomu lub sposobu finansowania, lub warunków realizacji świadczenia opieki zdrowotnej „Leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne pozostawienie świadczenia „leczenie niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®)” – leczenie II rzutu, w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii do czasu rozpatrzenia zasad finansowania tego leku we wszystkich aktualnych wskazaniach (I i II rzut leczenia, terapia podtrzymująca u chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca oraz leczenie chorych na międzybłoniaka opłucnej). Rada uważa za niezasadne finansowanie tej samej substancji czynnej zarówno w programie terapeutycznym w jednym wskazaniu, zaś w innym wskazaniu w wykazie substancji czynnych stosowanych w chemioterapii.” <u>Uzasadnienie:</u> „Radzie przedstawiono dane dotyczące stosowania pemetreksedu jedynie w II rzucie leczenia niedrobnokomórkowego raka płuc. Rada nie może podejmować decyzji wpływających na dostępność terapii w innych wskazaniach niż wnioskowane, a takie konsekwencje miałyby zmiana zasad finansowania pemetreksedu, polegająca na usunięciu go z</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji rekomenduje finansowanie ze środków publicznych terapii II rzutu niedrobnokomórkowego raka płuca przy wykorzystaniu produktu leczniczego pemetreksed (Alimta®), do realizacji w ramach programu zdrowotnego.” <u>Uzasadnienie:</u> „(...) Podtrzymując opinię Konsultanta Krajowego w dziedzinie Onkologii Klinicznej oraz uwagi członków Rady Konsultacyjnej, słuszne wydaje się finansowanie ze środków publicznych omówionej terapii w ramach programu zdrowotnego. Umożliwi to skuteczniejsze monitorowanie bezpieczeństwa i efektywności leczenia oraz zwiększy racjonalizację terapii.”</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
	Wykazu substancji czynnych stosowanych w chemioterapii z rozpoznaniem według ICD-10 oraz w terapii wspomagającej.”	

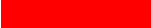
Źródło: www.aotm.gov.pl

3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do ośmiu ekspertów. Sześciu z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, odmowa, wskazanie innego eksperta).

Tabela 9. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca

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
<p>Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski - Konsultant Krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej</p>	<p>„Finansowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej w ramach świadczeń gwarantowanych nie jest uzasadnione – nie ma naukowych dowodów, które uzasadniają stosowanie wymienionego leku w przedmiotowym wskazaniu.”</p>	<p>„Finansowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej w ramach świadczeń gwarantowanych nie jest uzasadnione. Piśmiennictwo na temat antracyklin (w tym doksorubicyna) nie zawiera informacji, które mogą stanowić uzasadnienie dla stosowania liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej u chorych poddawanych chemioterapii z powodu raka płuca. Doksorubicyna nie ma zastosowania u chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca. Natomiast u chorych z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca o zaawansowaniu poza klatką piersiową wymieniony lek wchodzi w skład wielolekowych schematów chemioterapii, które mogą być zastąpione innymi schematami w przypadku współwystępowania przeciwwskazań do stosowania antracyklin (przede wszystkim – choroby układu sercowo-naczyniowego). Należy podkreślić, że antracykliny (w tym – doksorubicyna) nie mają zastosowania u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby ograniczonej do klatki piersiowej (uzasadnienie – brak możliwości stosowania w skojarzeniu z napromienianiem klatki piersiowej).”</p>	<p>„Finansowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej w ramach świadczeń gwarantowanych u chorych z rozpoznaniem C34.8 według ICD-10 nie jest uzasadnione.”</p>
	<p>„Argumenty jak poniżej”</p>	<p>„W badaniu z losowym doбором chorych nie wykazano znamienych różnic pomiędzy topotekaniem i schematem CAV pod względem wskaźników obiektywnej odpowiedzi, mediany czasu całkowitego przeżycia i mediany czasu przeżycia do wystąpienia progresji.”</p>	<p>„Nie ma uzasadnienia, gdyż u chorych na DRP, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie I linii lub czas do progresji procesu nowotworowego nie przekraczały 3 m-cy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem II linii wynosi 10-40% oraz mediana czasu przeżycia 6 m-cy.”</p>

Źródło: stanowisko eksperta – prof. Krzakowski, 

4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniach 27-28 lutego 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniu nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (ICD-10 C34.8). W związku z brakiem precyzyjnego zdefiniowania w zleceniu MZ postaci klinicznej przedmiotowego nowotworu, w przeglądzie rekomendacji uwzględniono dokumenty dotyczące obydwu postaci histologicznych złośliwego nowotworu płuca, tj. nowotworu drobnokomórkowego oraz niedrobnokomórkowego. W trakcie wyszukiwania użyto słów kluczowych w języku polskim i angielskim: *rak płuca, nowotwór płuca, rak drobnokomórkowy płuca, rak niedrobnokomórkowy płuca*.

Przeszukano następujące źródła danych:

- bazy bibliograficzne Medline (via PubMed) i Embase (dostęp przez Ovid);
- bazę przeglądów systematycznych Cochrane;
- internetowe strony wybranych organizacji zajmujących się HTA i EBM:
 - Guidelines International Network [<http://www.g-i-n.net/>];
 - National Institute for Health and Care Excellence, NICE [<http://www.nice.org.uk/>];
 - National Health and Medical Research Council [<http://www.nhmrc.gov.au/>];
 - Prescrire [<http://www.prescrire.org/>];
 - Belgian Health Care Knowledge Centre [kce.fgov.be];
 - National Guideline Clearinghouse [www.guideline.gov];
 - New Zealand Guidelines Group [<http://www.nzgg.org.nz/>];
 - Scottish Intercollegiate Guidelines Network [<http://www.sign.ac.uk/>];
 - Agency for Healthcare Research and Quality amerykańskiego Department of Health and Human Services [www.ahrq.gov];
 - Centre for Reviews and Dissemination, University of York [<http://www.york.ac.uk/>];
 - The Royal Australian College of General Practitioners [<http://www.racgp.org.au/guidelines/>];
 - Institute for Rational Pharmacotherapy [<http://www.irf.dk/>];
 - ECRI Institute [<https://www.ecri.org/>];
 - East Lancashire Medicines Management Board [<http://www.elmmb.nhs.uk/guidelines/>];
 - Swedish National Board of Health and Welfare [<http://www.socialstyrelsen.se/nationalguidelines/>];
 - Institute for Clinical Systems Improvements [https://www.icsi.org/guidelines__more/];
- internetowe strony wybranych organizacji i stowarzyszeń zajmujących się chorobami nowotworowymi:
 - National Comprehensive Cancer Network [<http://www.nccn.org/>];
 - American Cancer Society [<http://www.cancer.org/>];
 - Cancer Care Ontario [<https://www.cancercare.on.ca/>];
 - European Society for Medical Oncology [<http://www.esmo.org/>];
 - National Guidelines Clearinghouse [<http://www.ngc.gov/>];
 - Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl/>];
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [http://ptok.pl/strona_glowna].

W toku wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne 15 instytucji i towarzystw naukowych, w tym 2 dotyczące drobnokomórkowego raka płuca, 8 dotyczących niedrobnokomórkowego raka płuca oraz 5 traktujących o różnych typach nowotworów płuca, w tym o nowotworze drobno- i niedrobnokomórkowym.

Wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu raka płuc wskazują, że leczenie tego typu nowotworów jest silnie uzależnione od typu histologicznego zmian nowotworowych oraz stopnia zaawansowania choroby (wg klasyfikacji TNM). Każde stadium choroby wymaga dostosowania rodzaju terapii do aktualnego stanu klinicznego pacjenta. Jak sugerują zidentyfikowane wytyczne, leczenie raka oskrzela i płuca nie zależy od lokalizacji zdiagnozowanego guza. W związku z powyższym, terapia chorych z rozpoznaniem C34.8 opiera się na wytycznych i rekomendacjach dotyczących zarówno niedrobnokomórkowego jak też drobnokomórkowego raka płuca i oskrzela. Poniżej scharakteryzowano etapy postępowania terapeutycznego zalecane w polskiej praktyce klinicznej, uwzględnione w wytycznych Polskiej Unii Onkologii.

Leczenie niedrobnokomórkowych nowotworów płuc (NSCLC)

Podstawą postępowania terapeutycznego w NSCLC jest leczenie operacyjne, w postaci częściowej lub całkowitej resekcji guza, którą przeprowadza się w najszybszym możliwym czasie u wszystkich pacjentów w

stadium I lub II, kwalifikujących się do zabiegu. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia resekcji, zalecana jest radioterapia. Chemioterapia w tych stadiach jest natomiast rekomendowana bardzo rzadko. Kliniczne uzasadnienie ma stosowanie chemioterapii w stopniach II i IIIA zaawansowania choroby, jako chemioterapii pooperacyjnej, podczas której zaleca się leczenie cisplatyną w skojarzeniu z winorelbina. Chemioterapia przedoperacyjna ma zastosowanie jedynie wśród chorych w stopniu IIIA w postaci cisplatyny skojarzonej z winorelbina, gemcytabiną, paklitakselem lub docetakselem.

Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W IV stopniu zaawansowania nowotworu, w zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie chemioterapii, leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej radioterapii lub jedynie leczenia objawowego. Chemioterapia oparta jest na skojarzeniu cisplatyny z etopozydem, winorelbina, gemcytabiną, docetakselem, paklitakselem lub pemetrekselem. Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej.

W leczeniu zaawansowanych postaci NSCLC chemioterapię stosuje się wyłącznie u pacjentów w dobrym stanie sprawności w celu poprawy czasu przeżycia, kontroli choroby oraz zwiększenia jakości życia chorych (NICE 2011). W stopniach IIIA oraz IIIB zaleca się radioterapię w skojarzeniu z chemioterapią. W ramach równoczesnej radio- i chemioterapii wytyczne najczęściej sugerują stosowanie cisplatyny w skojarzeniu z etopozydem lub winorelbina.

Leczenie drobnokomórkowych nowotworów płuc (SCLC)

W przeciwieństwie do NSCLC, w leczeniu SCLC podstawą jest chemioterapia. Schematem z wyboru stosowanym jako pierwotne leczenie SCLC jest skojarzenie cisplatyny i etopozydu, natomiast rzadziej stosowany i mniej skuteczny jest schemat leczenia zawierający **cyklofosfamid, doksorubicynę (konwencjonalną) oraz winkrystynę (CAV) lub etopozyd**. Jednocześnie podkreśla się, że terapia oparta na antracyklinach nie jest zalecana dla osób z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie może być stosowana równocześnie z radioterapią klatki piersiowej.

Leczenie chorych z nawrotem SCLC po wcześniejszej chemioterapii lub radiochemioterapii zależy od skuteczności postępowania pierwszej linii oraz stanu sprawności. U chorych z nawrotem SCLC po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej chemioterapii, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. **U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub czas jej trwania nie przekraczał 3 miesięcy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii (np. schematu CAV po wcześniejszym stosowaniu schematu platyny-etopozyd) jest niewielka.** W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii. W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (chemioterapia lub radioterapia) należy uzależniać od stanu chorego, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych.

Wytyczne zagraniczne są spójne z wyżej opisanymi, polskimi rekomendacjami w zakresie leczenia NSCLC, jak również SCLC.

Wszystkie odnalezione dokumenty, w ramach chemioterapii zaawansowanego stadium NSCLC, wymieniają schematy dwulekowe oparte na związkach platyny (NICE 2011, SIGN 2014, NHMRC 2004, ACCP 2007, AHS 2011, ASCO 2011, AWMF 2010, CCA 2013, CCO 2012, NCCN 2013), przeznaczone dla pacjentów w dobrym stanie sprawności (0-1 pkt. w skali ECOG), a dwie pozostałe rekomendacje, w tym jedna polska, uściślają rodzaj rekomendowanej substancji, sugerując stosowanie cisplatyny (PUO 2013, KOS 2005, ESMO 2013_1). Związki platyny najczęściej proponuje się podawać w skojarzeniu z gemcytabiną, winorelbina, docetakselem lub pemetrekselem. Terapia lokalnie zaawansowanych postaci NSCLC wg odnalezionych rekomendacji powinna być oparta na pemetrekselemie lub erlotynibie, zarówno w pierwszej linii leczenia jak też w drugiej linii (SIGN 2014). Jako pooperacyjną chemioterapię adjuwantową zaleca się cisplatynę (NICE 2011).

Również w leczeniu SCLC zalecane jest stosowanie związków platyny w skojarzeniu z etopozydem lub topotekaniem (jeśli etopozyd jest przeciwwskazany). W leczeniu nawrotowego SCLC rekomendowana jest skojarzona chemioterapia zawierająca m.in. topotekan lub rzadziej antracykliny, w tym doksorubicynę (PUO 2013, NICE 2011, ESMO 2013_2, KCE 2013, NHMRC 2004, SIGN 2014). Wg ww. wytycznych, chemioterapia w leczeniu podtrzymującym powinna mieć zastosowanie wyłącznie podczas badań klinicznych.

Wśród zidentyfikowanych wytycznych nie odnaleziono informacji dotyczących zastosowania niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej w leczeniu nowotworów płuca lub oskrzela. Zakładając

jednak porównywalną skuteczność kliniczną NPLD w zestawieniu z konwencjonalną doksorubicyną,¹ w odnalezionych dokumentach poszukiwano również informacji na temat zasadności wykorzystania **konwencjonalnej postaci** ocenianego leku w procesie terapeutycznym.

Na podstawie przeglądu krajowych i zagranicznych wytycznych można stwierdzić, że kliniczne uzasadnienie stosowania DXR istnieje wyłącznie w przypadku leczenia SCLC. W jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (CCA 2013) DXR jest rekomendowana jako jedna ze składowych schematu CAV, wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (PUO 2013, ESMO 2013_2, NHMRC 2004, SIGN 2014) wymieniają DXR jako możliwą opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Substancja ta nie jest jednak uwzględniona w zalecanych opcjach terapeutycznych. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym.

Na 14 odnalezionych dokumentów zawierających informacje na temat leczenia NSCLC, tylko jeden zawierał wzmiankę na temat stosowania schematów zawierających doksorubicynę w leczeniu adjuwantowym lokalnie zaawansowanych postaci nowotworu (KCE 2013).

Tabela 10. Podsumowanie rekomendacji dotyczących zastosowania doksorubicyny w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli

Organizacja, rok	Uwzględnienie doksorubicyny konwencjonalnej/liposomalnej niepegylowanej	Uwagi
NSCLC		
PUO 2013	Nie	-
SIGN 2014	Nie	-
CCA 2013	Nie	-
KCE 2013	Tak	Schematy: cisplatyna + doksorubicyna + cyklofosamid oraz cisplatyna + doksorubicyna + tegafur + uracyl wymienione jako opcje w chemioterapii adjuwantowej lokalnie zaawansowanej postaci NSCLC
ESMO 2013_1	Nie	-
NCCN 2013	Nie	-
CCA 2013	Nie	-
NICE 2011	Nie	-
AHS 2011	Nie	-
ASCO 2011	Nie	-
AWMF 2010	Nie	-
ACCP 2007	Nie	-
KOS 2005	Nie	-
NHMRC 2004	Nie	-
SCLC		
PUO 2013	Tak	Schematy CAV lub CAE wymienione jako opcja rzadko stosowana i mało skuteczna w leczeniu SCLC.
SIGN 2014	Tak	Schemat CAV uwzględniony w rekomendacji dotyczącej resekcji guza w początkowym stadium choroby (zabieg operacyjny możliwy po nieefektywnej terapii CAV).
ESMO2013_2	Tak	Schemat CAV rekomendowany jako alternatywna dla topotekanu opcja terapeutyczna w leczeniu II linii przerzutowego stadium SCLC.
CCA 2013	Tak	Schemat CAV, na równi z topotekaniem, rekomendowany jako II linia leczenia zaawansowanego stadium SCLC

¹ Hofheinz 2005, Theodoulou 2004

Organizacja, rok	Uwzględnienie doksorubicyny konwencjonalnej/liposomalnej niepegylowanej	Uwagi
		(stopień A rekomendacji*).
KCE 2013	Nie	-
NICE 2011	Nie	-
NHMRC 2004	Tak	Schemat ifosfamid + etopozyd + antracykliny (doksorubicyna /epirubicyna) wymieniony jako opcja nie poprawiająca wyników leczenia w ramach terapii podtrzymującej.

*dowody mogą służyć jako wytyczne w rutynowej praktyce klinicznej

Podsumowując, doksorubicyna jest rzadko stosowana w leczeniu nowotworów płuca i oskrzela. Wytyczne polskie i zagraniczne dopuszczają stosowanie **schematów** chemioterapii zawierających doksorubicynę konwencjonalną w przypadku zaawansowanych postaci SCLC, jednakże podkreślana jest niska efektywność kliniczna omawianej opcji terapeutycznej. Wytyczne dotyczące leczenia NSCLC nie wymieniają DXR jako możliwej opcji terapeutycznej (wyjątek stanowią wytyczne belgijskie – KCE 2013). We wszystkich rekomendacjach brak jest bezpośrednich odniesień do ocenianej doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej, jednak w literaturze przyjmuje się, że produkt leczniczy Myocet ma porównywalną skuteczność przeciwnowotworową w porównaniu do innych postaci doksorubicyny, przy korzyściach sercoprotekcyjnych (wynikających z zamknięcia substancji czynnej w liposomach) niezależnych od rodzaju nowotworu w jakim terapia ta jest stosowana.

4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 28 lutego 2014 r. dokonano przeszukania stron internetowych zagranicznych agencji HTA oraz innych organizacji działających w ochronie zdrowia. Przeszukano strony następujących instytucji:

- 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 Care Excellence;
- MSAC - Medical Services Advisory Committee.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy Myocet) ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestryjnym: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Należy mieć na uwadze, że w większości krajów europejskich brak jest pozytywnych list leków refundowanych we wskazaniach pozarejestryjnych. 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 pozarejestryjnych – zwykle odniesienie się do takich wskazań w rekomendacji jest niemożliwe z uwarunkowań prawnych.

Uzyskane informacje na temat finansowania w innych krajach europejskich NPLD we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C34.8 przedstawiono w Rozdz. 5.3. (Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach).

5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu rejestracyjnym nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktu leczniczego Myocet, zawierającego substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana, finansowanego ze środków publicznych w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym.

Tabela 11. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną doksorubicyna liposomalna niepegylowana wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	UCZ	CHB	WLF	PO	WDŚ
Doxorubicinum; 1014.2, Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum							
Myocet, proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg	zest. a 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor), (2 zest. a 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów)	5909990213559	4 297,32	4 512,19	4 512,19	bezpłatne	0 zł

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

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24.02.2014 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

W przypadku wskazania będącego przedmiotem oceny w niniejszym raporcie doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana wyłącznie w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej.

Dane przekazane przez Prezesa NFZ w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r. znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC wskazują, że w latach 2010 – 2013 (III kwartał) wydano łącznie jedną zgodę na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. W latach 2010 – 2012 nie odnotowano żadnego wniosku o wydanie zgody na leczenie doksorubicyną liposomalną niepegylowaną w przedmiotowym wskazaniu, natomiast do 3. kwartału 2013 roku przyjęto jeden wniosek oraz wydano jedną zgodę na leczenie NPLD w rozpoznaniu C34.8.

Tabela 12. Liczba wniosków i zgód na terapię doksorubicyną liposomalną niepegylowaną u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C34.8 oraz koszty refundacji w ramach chemioterapii niestandardowej – dane NFZ

Substancja czynna	Rozpoznanie wg ICD-10	2013					
		Liczba wniosków	Liczba zgód	Liczba pacjentów	Wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód	Wartość zgód	Wyliczana wartość 1 jednostki substancji czynnej ze zgód
Doksorubicyna liposomalna niepegylowana	C34.8	1	1	1	■	■	■

Źródło: korespondencja NFZ

Komentarz analityków AOTM: W zestawieniu brak jest wyjaśnienia dotyczącego długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

Zgodnie z wyjaśnieniami NFZ, struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej podana w powyższej tabeli jest wielkością wyliczoną.

Podsumowując, z przekazanego przez Prezesa NFZ zestawienia wynika fakt, że doksorubicyna liposomalna niepegylowana (Myocet) jest substancją niezwykle rzadko stosowaną w praktyce klinicznej w ocenianym wskazaniu. Na przestrzeni trzech lat (2010-2013), których dotyczy otrzymane przez AOTM zestawienie danych, do NFZ wpłynął i został pozytywnie rozpatrzony tylko jeden wniosek o sfinansowanie leczenia ocenianą substancją na 14 872 pacjentów z przedmiotowym rozpoznaniem.

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

W tabelach poniżej przedstawiono dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C34.8, zarówno w ramach chemioterapii standardowej (Tabela 13) jak również w ramach programu chemioterapii niestandardowej (Tabela 14). Zestawiono dane dotyczące liczby pacjentów oraz wartości refundacji poszczególnych substancji. Tabela 15 przedstawia natomiast wszystkie dostępne w ramach chemioterapii standardowej opcje terapeutyczne w rozpoznaniu C34.8 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42).

Tabela 13. Liczba pacjentów i kwoty refundacji poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C34.8 w ramach chemioterapii standardowej, w PLN

Substancja czynna	2010		2011		2012		2013	
	Liczba pacjentów	Wartość refundacji	Liczba pacjentów	Wartość refundacji	Liczba pacjentów	Wartość refundacji	Liczba pacjentów	Wartość refundacji
Chemioterapia standardowa								
ACIDUM LEVOFOLININUM	2	162,6	-	-	-	-	1	3,96
APREPITANUM	-	-	-	-	-	-	6	1685,946
CALCI FOLINAS	1	46,95	1	31,3	-	-	1	19,176
CARBOPLATINUM	570	385166,43	236	125567,99	248	120636,3462	226	62976,69
CISPLATINUM	1523	450124,173	719	158563,95	631	140010,0696	530	109555,2819
CYCLOPHOSPHAMIDUM	70	8869,2	21	2108,32	16	2395,23	17	2611,9927
DARBEPOTEIN ALFA	18	116250	9	45000	5	26250	-	-
DARBEPOTEINUM ALFA					9	36408,18	14	75174,95
DOCETAXELUM	177	2287146,24	58	445755,16	6	3416,62	-	-
DOXORUBICINUM	68	11192,26	20	2290,8	13	1585,925	14	1558,9586
EPIRUBICINUM	1	668,27	1	904,6	1	610,6	-	-
EPOETINUM ALFA	-	-	-	-	3	3525,12	3	14,77
EPOETINUM BETA	-	-	-	-	-	-	3	15,26
ERLOTINIB	124	2856950,19	61	1689604,5	10	303336	-	-
ERYTHROPOIETINUM	16	37027,2	-	-	-	-	-	-
ETOPOSIDUM DOUSTNIE	28	3237,38	1	17,85	-	-	-	-
ETOPOSIDUM POZAJELITOWO	832	181726,23	337	44825,25	224	39078,411	197	42733,2716

ETOPOSIDUM POZAJELITOWO Z IMPORTU DOCELOWEGO	-	-	-	-	10	4742,88	-	-
FILGRASTIMUM	152	197116,3 1	95	80218,34	104	50638,39 26	141	56152,108 8
FLUOROURACILUM	2	63,6	1	37,6	-	-	-	-
GEMCITABINUM	372	2068357, 52	195	918404,0 7	170	676243,4 802	131	83762,709 4
IFOSFAMIDUM	21	12004,41	2	411,18	1	933,5	1	462,7
IRINOTECANUM	-	-	2	220	-	-	-	-
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM	-	-	-	-	-	-	1	99,792
LANREOTIDUM	-	-	1	8183,2	-	-	-	-
LENOGRASTIMUM	14	9060,96	14	5183,84	1	724,7	2	911,7222
MESNUM	17	1807,52	3	99	1	300,72	1	106,5
METHOTHREXATUM	-	-	-	-	1	5,94	-	-
MITOMYCINUM	15	3285,74	2	147,06	-	-	-	-
OCTREOTIDUM 1 MG	-	-	-	-	2	16089,72	3	27825,46
OCTREOTIDUM 30 MG	-	-	2	55688,6	1	5062,6	-	-
ONDANSETRONUM DOUSTNIE	281	36538,28	137	5832	72	1633,76	82	1439,6154
ONDANSETRONUM POZAJELITOWO	1290	26367,82	808	14371,22	929	15014,87 12	858	9004,6496
OXALIPLATIN	1	540	-	-	-	-	-	-
PACLITAXELUM	69	68106,65	42	52468,94	54	57277,93	59	20620,843 1
PEGFILGRASTIM	1	7599,98	5	18999,98	2	7599,98	6	24683,988
PERMETREXED	68	1499252, 421	43	759115,4 8	7	153413,1 8	-	-
TOPOTECANUM DOUSTNIE	7	28135	3	15385	1	9915,06	4	23882,79
TOPOTECANUM POZAJELITOWO	29	167304,5 9	13	106545	12	83591,6	8	83,15
VINBLASTINUM	12	1734,83	5	546,16	-	-	-	-
VINCRISTINUM SULFAS	-	-	-	-	7	546,508	14	1090,946
VINCRISTINUM	56	5703,47	16	1213,46	7	460,06	-	-
VINORELBINUM DOUSTNIE	88	264880,9 5	71	298655,1	87	604222,8 4	62	257401,42
VINORELBINUM POZAJELITOWO	944	1352984, 19	514	580693,9 01	449	386717,5 6	379	214101,38

Tabela 14. Liczba pacjentów, wartość zgód i średnie ważone ceny poszczególnych substancji czynnych stosowanych w leczeniu chorych z rozpoznaniem C34.8 w ramach chemioterapii niestandardowej, w PLN

Rok wydania	Substancja czynna	Liczba pacjentów ze zgód	Liczba substancji czynnej ze zgód mg/Mbq	Wartość zgód	Średnia ważona cena za mg
2010	ACIDUM ZOLEDRONICUM	2	■	■	■
	BEVACIZUMAB	9	■	■	■
	ERLOTINIB	1	■	■	■
	GEFITYNIB	6	■	■	■
	OCTREOTATE [Mbq]	1	■	■	■
2011	BEVACIZUMAB	2	■	■	■
	DOCETAXELUM	2	■	■	■
	ERLOTINIB	3	■	■	■

	GEFITYNIB	19	■	■	■
	OCREOTATE [Mbq]	1	■	■	■
2012	BEVACIZUMAB	2	■	■	■
	DENOSUMABUM	2	■	■	■
	DOCETAXELUM	112	■	■	■
	ERLOTINIB	60	■	■	■
	GEFITINIB	25	■	■	■
	PEMETREKSED	93	■	■	■
2013	DENOSUMABUM	1	■	■	■
	DOXORUBICINUM LIPOSOMANUM NONPEGYLATUM	1	■	■	■
	ERLOTINIB	12	■	■	■

Źródło: dane NFZ, stan na 20.02.2014 r.

Tabela 15. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu określonym kodem ICD-10 C34.8 wg Obwieszczenia MZ Dz.U.14.42

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu - biorcy
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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	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	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	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
Cyclophosphamidum	Endoxan, drażetki, 50 mg	50 draż.	5909990240814	1010.2, Cyclophosphamidum p.o.	72,52	76,15	76,15	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	bezpłatne	0
	Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.s.subs.	5909990241019	1010.1, Cyclophosphamidum inj.	54,96	57,71	57,71	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	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	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	bezpłatne	0
	Adriblastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	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	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu - biorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg								
	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	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	bezpłatne	0
	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
	Doxorubicinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990851386	1014.1, Doxorubicinum	7,34	7,71	7,71	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	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	bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990661503	1015.0, Epirubicinum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990661527	1015.0, Epirubicinum	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990661534	1015.0, Epirubicinum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
	Epimedac, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990661541	1015.0, Epirubicinum	378	396,9	396,9	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	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	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	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	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	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	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	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	bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990645275	1015.0, Epirubicinum	33,67	35,35	35,35	bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990645299	1015.0, Epirubicinum	181,15	190,21	190,21	bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909990645305	1015.0, Epirubicinum	199,15	209,11	209,11	bezpłatne	0
	Episindan, roztwór do wstrzykiwań, 2 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990645312	1015.0, Epirubicinum	370,83	389,37	389,37	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	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	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	8,51	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	17,01	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	34,02	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	68,04	bezpłatne	0
	Etoposid Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909991070083	1016.0, Etoposidum	16,2	17,01	17,01	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	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	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	bezpłatne	0
	Gembin, koncentrat do sporządzania	1 fiol.a 25 ml	5909990832941	1020.0, Gemcitabinum	170,5	179,03	104,33	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu - biorcy
	roztworu do infuzji, 0,04 g/ml								
	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
Ifosfamidum	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 g	1 fiol.	5909990241118	1023.0, Ifosfamidum	120,42	126,44	126,44	bezpłatne	0
	Holoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 2 g	1 fiol.	5909990241217	1023.0, Ifosfamidum	217,62	228,5	228,5	bezpłatne	0
Irinotecani hydrochloridum trihydricum	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 15 ml (propyl.)	5909990645060	1025.0, Irinotecanum	1965,96	2064,26	2064,26	bezpłatne	0
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml (propyl.)	5909990645176	1025.0, Irinotecanum	237,39	249,26	249,26	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	Campto, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml (propyl.)	5909990645183	1025.0, Irinotecanum	651,02	683,57	683,57	bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990739059	1025.0, Irinotecanum	20,44	21,46	21,46	bezpłatne	0
	Irinotecan Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990739066	1025.0, Irinotecanum	47,19	49,55	49,55	bezpłatne	0
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 2 ml	5909990013869	1025.0, Irinotecanum	34,56	36,29	36,29	bezpłatne	0
	Irinotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990013876	1025.0, Irinotecanum	64,8	68,04	68,04	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 2 ml	5909990766482	1025.0, Irinotecanum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990766499	1025.0, Irinotecanum	75,6	79,38	79,38	bezpłatne	0
	Irinotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990766505	1025.0, Irinotecanum	189	198,45	198,45	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 40 mg	1 fiol.a 2 ml	5909990871056	1025.0, Irinotecanum	36,18	37,99	37,99	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol.a 5 ml	5909990871087	1025.0, Irinotecanum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol.a 7,5 ml	5909990871124	1025.0, Irinotecanum	129,6	136,08	136,08	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 300 mg	1 fiol.a 15 ml	5909990871155	1025.0, Irinotecanum	253,8	266,49	266,49	bezpłatne	0
	Irinotecan-Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol.a 25 ml	5909990871162	1025.0, Irinotecanum	426,6	447,93	447,93	bezpłatne	0
Lanreotidum	SOMATULINE PR, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 30 mg	1 fiol.s.subs. (+zest.)	5909990420711	1026.0, analogi somatostatyny	2148,12	2255,53	1382,92	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 60 mg	1 amp.-strz.	5909991094416	1026.0, analogi somatostatyny	2676,67	2810,5	2765,83	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do wstrzykiwań, 90 mg	1 amp.-strz.	5909991094515	1026.0, analogi somatostatyny	3568,54	3746,97	3746,97	bezpłatne	0
	Somatuline Autogel , roztwór do	1 amp.-strz.a 0,5	5909991094614	1026.0, analogi	4460,4	4683,42	4683,42	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	wstrzykiwań, 120 mg	ml		somatostatyny					
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	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 2,5 mg	50 tabl.	5909990453726	1028.3, Methotrexatum p.o	8,09	8,49	8,49	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 5 mg	50 tabl.	5909990453825	1028.3, Methotrexatum p.o	16,18	16,99	16,99	bezpłatne	0
	Methotrexat - Ebewe, tabl., 10 mg	50 tabl.	5909990453924	1028.3, Methotrexatum p.o	32,36	33,98	33,98	bezpłatne	0
	Trexan, tabl., 2,5 mg	100 tabl.	5909990111619	1028.3, Methotrexatum p.o	16,19	17	16,99	bezpłatne	0
	Trexan, tabl., 10 mg	100 tabl. (1 poj.)	5909990730346	1028.3, Methotrexatum p.o	64,8	68,04	67,96	bezpłatne	0
Mitomycinum	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 10 mg	1 fiol.	5909990098118	1029.0, Mitomycinum	62,1	65,21	63,28	bezpłatne	0
	Mitomycin C Kyowa, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 20 mg	1 fiol.	5909990098217	1029.0, Mitomycinum	120,53	126,56	126,56	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
	Paclitaxel Hospira, koncentrat do	1 fiol. a 5 ml	5909990216406	1032.0, Paclitaxelum	32,4	34,02	34,02	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniu - biorcy
	sporządzania roztworu do infuzji, 6 mg/ml								
	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
	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	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	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	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	bezpłatne	0

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia - biorcy
	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	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	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	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	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	bezpłatne	0
Topotecanum	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg	5 fiol.	5909990223244	1038.1, Topotecanum inj.	539,46	566,43	566,43	bezpłatne	0
	Hycamtin, proszek do sporządzania koncentratu do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.a 17 ml	5909990489626	1038.1, Topotecanum inj.	431,57	453,15	453,15	bezpłatne	0
	Hycamtin, kaps. twarde, 0,25 mg	10 kaps.	5909990643134	1038.2, Topotecanum p.o.	386,1	405,41	405,41	bezpłatne	0
	Hycamtin, kaps. twarde, 1 mg	10 kaps.	5909990643141	1038.2, Topotecanum p.o.	1544,4	1621,62	1621,62	bezpłatne	0
	Potactasol, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 1 mg	1 fiol.	5909990845187	1038.1, Topotecanum inj.	97,2	102,06	102,06	bezpłatne	0
	Potactasol, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol.	5909990845194	1038.1, Topotecanum inj.	625,03	656,28	656,28	bezpłatne	0
	Topotecan Accord, proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, 4 mg	1 fiol. a 4 ml	5909990796595	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33	bezpłatne	0
	Topotecan Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 4 mg/4ml	5 fiolek a 4 ml	5909990904297	1038.1, Topotecanum inj.	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne	0
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 1 ml	5909990717125	1038.1, Topotecanum inj.	810	850,5	850,5	bezpłatne	0
	Topotecan Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	5 fiol.a 4 ml	5909990717149	1038.1, Topotecanum inj.	2592	2721,6	2721,6	bezpłatne	0
Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 1 ml	5909990924660	1038.1, Topotecanum inj.	102,6	107,73	107,73	bezpłatne	0	

Substancja czynna	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata świadczenia - biorcy
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 2 ml	5909990924677	1038.1, Topotecanum inj.	205,2	215,46	215,46	bezpłatne	0
	Topotecan medac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiolka a 4 ml	5909990924684	1038.1, Topotecanum inj.	313,2	328,86	328,86	bezpłatne	0
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 1 ml	5909990984756	1038.1, Topotecanum inj.	98,29	103,2	103,2	bezpłatne	0
	Topotecanum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol. a 4 ml	5909990984770	1038.1, Topotecanum inj.	319,36	335,33	335,33	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	bezpłatne	0
Vincristini sulfas	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	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	bezpłatne	0
	Vincristine Teva, roztwór do wstrzykiwań, 1 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990669523	1041.0, Vincristinum	125,71	132	132	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	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	bezpłatne	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 20 mg	1 kaps.	5909990945016	1042.2, Vinorelbinum p.o.	174,59	183,32	183,32	bezpłatne	0
	Navelbine, kaps. miękkie, 30 mg	1 kaps.	5909990945115	1042.2, Vinorelbinum p.o.	261,88	274,97	274,97	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	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	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	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	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 24.02.2014 r., <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia>

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

Finansowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej (Myocet) w rozpoznaniu zaklasyfikowanym wg ICD-10 do kodu C34.8 wg danych przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego firmy Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o. przekazanych pismem z dnia 6 marca 2014 r. odbywa się w 10 krajach UE oraz EFTA, na zasadzie leczenia szpitalnego (7 spośród 10 państw) lub przez ubezpieczyciela zdrowotnego po uzyskaniu uprzedniej zgody na leczenie przedmiotową substancją.

Tabela 16. Stan finansowania wnioskowanej technologii medycznej w inny krajach

Państwo	Wysokość refundacji	Typ finansowania leku
Austria	100%	W szpitalu
Belgia	b.d.	b.d.
Bułgaria	b.d.	b.d.
Cypr	b.d.	b.d.
Czechy	b.d.	b.d.
Dania	100% w szpitalu	Myocet jest produktem szpitalnym, jego koszt pokrywany jest z budżetu szpitala, niezależnie czy jest podawany we wskazaniu off-label, czy nie
Finlandia	b.d.	b.d.
Francja	b.d.	b.d.
Grecja	b.d.	b.d.
Hiszpania	b.d.	b.d.
Holandia	100% w szpitalu	Finansowany z budżetu ogólnego szpitala
Irlandia	b.d.	b.d.
Islandia	100%	Refundacja w szpitalu (indywidualna decyzja może być wymagana)
Lichtenstein	Indywidualna decyzja	Refundowane przez indywidualnego ubezpieczyciela zdrowotnego
Litwa	b.d.	b.d.
Luxemburg	0%	Szpital pokrywa koszt leku
Łotwa	b.d.	b.d.
Malta	b.d.	b.d.
Niemcy	b.d.	b.d.
Norwegia	b.d.	b.d.
Portugalia	100%	Refundacja w szpitalu
Rumunia	b.d.	b.d.
Słowenia	b.d.	b.d.
Słowacja	Indywidualna decyzja	Wymagana zgoda MZ oraz ubezpieczyciela na użycie leku poza zarejestrowanym wskazaniem i refundację
Szwecja	b.d.	b.d.
Szwajcaria	Indywidualna decyzja	Refundowane przez indywidualnego ubezpieczyciela zdrowotnego
Węgry	b.d.	b.d.
Wielka Brytania	100% w szpitalu	Finansowany z budżetu szpitalnego
Włochy	b.d.	b.d.

Źródło: korespondencja z Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.

6. Wskazanie dowodów naukowych

6.1. Analiza kliniczna

6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu określenia skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu przeprowadzono wyszukiwanie własne dowodów naukowych w elektronicznych bazach informacji medycznej: PubMed, Embase (dostęp przez Ovid) oraz Cochrane Library. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 5 marca 2014 r. Strategia obejmowała wszystkie doniesienia do momentu wyszukiwania, nie zastosowano limitów czasowych. Strategię wyszukiwania oparto na słowach kluczowych uwzględniających przedmiotową jednostkę chorobową oraz ocenianą technologię. Należy zaznaczyć, że wyszukiwanie uwzględniające nowotwory przekraczające granice oskrzela i płuca dało zbyt małą liczbę rekordów, dlatego selekcję publikacji przeprowadzono na wynikach wyszukiwania o szerszym spektrum – dotyczącego wszystkich nowotworów płuc i oskrzeli. Nie stosowano ograniczeń związanych z komparatorami, punktami końcowymi ani metodyką. Strategię wyszukiwania zaprojektowano iteracyjnie, zastosowano indeksację synonimów MeSH oraz Thesaurus. W trakcie przeprowadzanego wyszukiwania nie stosowano żadnych automatycznych filtrów, w związku z powyższym uzyskano strategię o wysokiej czułości. Strategię wyszukiwania zaimplementowane do wymienionych baz informacji medycznej przedstawiono w Załącznikach do niniejszego raportu. Zweryfikowano również spisy piśmiennictwa w odnalezionych publikacjach klinicznych w celu wyszukania publikacji powiązanych z rozważaną tematyką oraz uwzględniono piśmiennictwo nadesłane przez ekspertów. Kryteria selekcji badań opisano w tabeli poniżej.

Tabela 17. Kryteria selekcji wyszukanych publikacji na podstawie schematu PICO

	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Chorzy na złośliwy nowotwór umiejscowiony w obrębie oskrzela i/lub płuca	Chorzy z jednostkami chorobowymi innymi niż zawierające się w kryteriach włączenia
Interwencja	Doksorubicyna liposomalna niepegylowana	Inna niż doksorubicyna liposomalna niepegylowana
Komparator	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń
Wyniki	Brak ograniczeń	Brak ograniczeń
Metodyka	Przegląd systematyczny z metaanalizą, przegląd systematyczny, badanie RCT II lub III fazy, zarówno randomizowane jak i nierandomizowane, a w przypadku braku dowodów wyższej jakości badania I fazy oraz opisy przypadków	Przeglądy niesystematyczne, artykuły pogładowe, opinie, badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 148 publikacji, w tym 64 w bazie PubMed, 65 w bazie Embase oraz 19 w bazie Cochrane Library. W wyniku usunięcia duplikatów oraz wstępnej selekcji na podstawie tytułów i abstraktów do dalszej analizy zakwalifikowano jedną publikację – van Dalen 2009, odnoszącą się do bezpieczeństwa antracyklin stosowanych w chemioterapii. Ostatecznie, na podstawie analizy pełnego tekstu, stwierdzono brak spełnienia przez odnalezioną publikację kryteriów włączenia do przeglądu. W efekcie, w toku wyszukiwania nie stwierdzono występowania dowodów naukowych kwalifikujących się do oceny doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej we wskazaniu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca.

Dodatkowo, w poszukiwaniu informacji o aktualnie przeprowadzanych lub planowanych badaniach klinicznych nad produktem leczniczym Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana) w ocenianym wskazaniu, przeszukano stronę www.clinicaltrials.gov, gdzie również nie odnaleziono informacji dotyczących stosowania NPLD we wskazaniu C34.

W celu odnalezienia informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania ocenianej technologii medycznej w przedmiotowym wskazaniu, przeszukano strony internetowe: EMA, URPL i FDA.

6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

6.1.2.1. Opracowania wtórne

Podczas przeglądu przeprowadzonego w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Library nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych z metaanalizą lub przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych

Podczas przeglądu przeprowadzonego w bazach PubMed, Embase oraz Cochrane Library nie zidentyfikowano badań pierwotnych poddających ocenie skuteczność i bezpieczeństwo wnioskowanej technologii medycznej w rozpatrywanym wskazaniu.

6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Informacje pochodzące z ChPL produktu leczniczego Myocet

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu zaliczono: gorączkę neutropeniczną, zakażenia, neutropenię, trombocytopenię, niedokrwistość, leukopenię, anoreksję, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunkę.

Najczęściej występujące działania niepożądane niezależnie od stopnia ciężkości to: wyłysienie, astenia/zmęczenie, gorączka, ból oraz dreszcze.

W toku wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórych bądź badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa ocenianej interwencji wśród pacjentów z wnioskowanym rozpoznaniem.

6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Na stronach EMA, URPL oraz FDA nie zidentyfikowano komunikatów bezpieczeństwa dotyczących ocenianej technologii.

6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych klinicznych (brak badań porównawczych dotyczących efektywności doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpatrywanym wskazaniu w porównaniu z aktywnym komparatorem) przeprowadzenie analizy ekonomicznej nie jest możliwe. Ponadto, biorąc pod uwagę niedookreślony charakter ocenianego wskazania (nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca) oraz fakt, że w raku płuca sposób leczenia uzależniony jest ściśle od typu histologicznego nowotworu niemożliwe jest nawet jednoznaczne wskazanie komparatora dla ocenianej substancji w omawianym rozpoznaniu. Należy podkreślić, że podawanie leków w programie chemioterapii niestandardowej dotyczy z definicji przypadków nietypowych, zachodzących wówczas, gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu.

Obok braku danych dotyczących konsekwencji zdrowotnych, brak również danych pozwalających oszacować koszt stosowania ocenianej substancji. Wg danych NFZ, udostępnionych w piśmie z dnia 26 lutego 2014 r., znak NFZ/DGL/2014/073/0054/W/05489/TC, wartość jednej zgody udzielonej w 2013 r. na leczenie jednego pacjenta doksorubicyną liposomalną niepegylowaną we wskazaniu C34.8 wynosiła 10 701,6 zł; wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE], a więc **wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to [REDAKTOWANE]**. Zastrzeżono przy tym, że struktura i architektura modułu zgód na chemioterapię niestandardową oraz komunikatu Kosztów Leczenia Pacjenta nie pozwala w jednoznaczny sposób na bezpośrednie powiązanie rzeczywistych kosztów poniesionych przez Płatnika w podziale na poszczególne substancje czynne w odniesieniu do nr PESEL, któremu udzielono świadczenia w zakresie chemioterapii niestandardowej, a co za tym idzie wyliczenia średniej ceny mg substancji czynnej. Dane przekazywane w rejestrze zgód na chemioterapię niestandardową nie zawierają ceny za 1 mg podanego leku i w związku z tym średnia cena za jednostkę substancji czynnej w chemioterapii niestandardowej musi być wielkością wyliczaną.

Brak jest danych odnośnie długości wnioskowanego leczenia, liczby cykli obejmujących jedną zgodę oraz wyjaśnienia czy pozycja „wartość zgód” jest wartością uśrednioną wynikającą z liczby cykli bez względu na ich długość trwania.

W ocenianym wskazaniu nie jest również znane dawkowanie rozpatrywanej substancji ani schemat jej podawania (eksperci kliniczni do których zwrócono się z prośbą o opinię nie wypowiedzieli się w tej materii, ponieważ uznają, że stosowanie doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w ocenianym wskazaniu jest nieuzasadnione). We wskazaniu rejestracyjnym doksorubicyna liposomalna niepegylowana stosowana jest w dawce 60–75 mg/m² pc. dożylnie raz na trzy tygodnie, ale jest to dawka określona w przypadku skojarzonego leczenia doksorubicyną z cyklofosfamidem w dawce 600 mg/m² pc.

Obecnie doksorubicyna liposomalna niepegylowana jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestracyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postaci chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie. Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), cena hurtowa brutto produktu leczniczego Myocet (doksorubicyna liposomalna niepegylowana), proszek, dyspersja i rozpuszczalnik do sporządzania koncentratu dyspersji do infuzji (proszek i składniki do sporządzania koncentratu dyspersji liposomalnej do infuzji), 50 mg, 2 zest. á 3 fiol. (1 proszek + 1 liposomy + 1 bufor) (2 zest. á 1 fiol. dla każdego z 3 komponentów), kod EAN 5909990213559, wynosi 4 512,19 zł (**45,12 zł za 1 mg bez RSS**). Produkt leczniczy jest jedynym znajdującym się w grupie limitowej 1014.2 Doxorubicinum liposomanum nonpegylatum) a więc cena hurtowa brutto jest tożsama z wysokością limitu finansowania.

Zasadne wydaje się, aby cena opakowania leku zawierającego doksorubicynę liposomalną niepegylowaną, stosowanego w ramach chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odnośnego limitu finansowania opublikowanego w aktualnym Obwieszczeniu Ministra Zdrowia, z uwzględnieniem instrumentów podziału ryzyka jeśli są stosowane.

6.3. Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia

Ze względu na brak danych umożliwiających określenie populacji odstąpiono od wykonania analizy. Doksorubicyna liposomalna niepegylowana nie jest rutynowo stosowana u chorych z rozpoznaniem D48.1; w okresie 2010 - III kw. 2013 r., zgodnie z danymi NFZ, przedmiotową technologię zastosowano tylko u jednego pacjenta i brak jest informacji na temat przyczyn klinicznych dla których zdecydowano o takim doborze leku.

Ponadto, w publikacjach epidemiologicznych nie należy spodziewać się danych dla rozpoznań typu: nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, ponieważ badania epidemiologiczne mogą dotyczyć tylko dobrze zdefiniowanych rozpoznań.

7. Podsumowanie

7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – [REDACTED] :

- „W badaniu z losowym doбором chorych nie wykazano znamienych różnic pomiędzy topotekaniem i schematem CAV pod względem wskaźników obiektywnej odpowiedzi, mediany czasu całkowitego przeżycia i mediany czasu przeżycia do wystąpienia progresji.”
- „Nie ma uzasadnienia (dla finansowania NPLD ze środków publicznych), gdyż u chorych na DRP, u których nie uzyskano odpowiedzi na leczenie I linii lub czas do progresji procesu nowotworowego nie przekraczały 3 m-cy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem II linii wynosi 10-40% oraz mediana czasu przeżycia 6 m-cy.”

Zgodnie ze stanowiskiem eksperta – Konsultanta Krajowego w dziedzinie onkologii klinicznej prof. Macieja Krzakowskiego:

- „Finansowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej w ramach świadczeń gwarantowanych nie jest uzasadnione – nie ma naukowych dowodów, które uzasadniają stosowanie wymienionego leku w przedmiotowym wskazaniu.”
- „Finansowanie liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej w ramach świadczeń gwarantowanych nie jest uzasadnione. Piśmiennictwo na temat antracyklin (w tym doksorubicyna) nie zawiera informacji, które mogą stanowić uzasadnienie dla stosowania liposomalnej doksorubicyny niepegylowanej u chorych poddawanych chemioterapii z powodu raka płuca. Doksorubicyna nie ma zastosowania u chorych na niedrobnokomórkowe raki płuca. Natomiast u chorych z rozpoznaniem drobnokomórkowego raka płuca o zaawansowaniu poza klatką piersiową wymieniony lek wchodzi w skład wielolekowych schematów chemioterapii, które mogą być zastąpione innymi schematami w przypadku współwystępowania przeciwwskazań do stosowania antracyklin (przede wszystkim – choroby układu sercowo-naczyniowego). Należy podkreślić, że antracykliny (w tym – doksorubicyna) nie mają zastosowania u chorych na drobnokomórkowego raka płuca w stadium choroby ograniczonej do klatki piersiowej (uzasadnienie – brak możliwości stosowania w skojarzeniu z napromienianiem klatki piersiowej).”

7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

Problem decyzyjny

Zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej: doksorubicyna liposomalna niepegylowana w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10:

C34.8 – nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca.

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

Problem zdrowotny

Raka tchawicy, oskrzeli (dróg oddechowych) i mięszu płucnego (pęcherzyki płucne) określa się często wspólnym terminem rak płuca. Do powstania nowotworu dochodzi na skutek przemiany komórek prawidłowego nabłonka oddechowego w wyniku zaburzeń (w większości mutacji) genów ważnych dla wzrostu komórki i jej podziałów. Zaburzenia te powstają najczęściej na skutek działania czynników rakotwórczych: dymu tytoniowego, azbestu oraz karcynogenów przemysłowych.

W praktyce klinicznej nie stosuje się podziału dotyczącego umiejscowienia zmian w obrębie płuca. W związku z powyższym do wskazania nowotwór złośliwy oskrzela i płuca: zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca odnoszą się odpowiednio wszystkie informacje dotyczące ogólnie pojęcia rak płuca.

Rak płuca jest najczęstszą nowotworową przyczyną zgonów w Polsce - w 2011 r. zarejestrowano 22 216 zgonów, w tym 6 255 u kobiet i 15 961 u mężczyzn (standaryzowane współczynniki, odpowiednio, 16,2 i 54,1).

Wczesny rak płuca przebiega na ogół bezobjawowo. Występowanie objawów wynikających z miejscowego wzrostu guza zwykle sugeruje, że nowotwór jest już nieoperacyjny. Najczęściej spotyka się: bóle zlokalizowane w klatce piersiowej, duszność, chrypkę, utrudnienie połykania, objawy zespołu żyły głównej górnej. W około 30% przypadków pierwszym objawem raka płuca są przerzuty odległe. Zwykle obserwuje się przerzuty do kości, wątroby i mózgu.

Rak płuca dzieli się na dwie główne postacie patomorfologiczne, różniące się także zasadniczo pod względem klinicznym:

- Rak niedrobnokomórkowy (NSCLC) - dotyczący około 80% chorych;
- Rak drobnokomórkowy (SCLC) - spotykany u około 20% chorych.

Celem diagnostyki raka płuca jest histologiczne rozróżnienie pomiędzy rakiem drobnokomórkowym (SCLC) i niedrobnokomórkowym (NSCLC) oraz ocena zaawansowania nowotworu w momencie jego wykrycia. Ostateczne rozpoznanie ustala się na podstawie histologicznego badania wycinka pobranego w czasie bronchoskopii lub cytologicznego badania wymazu z oskrzeli, a w zmianach obwodowych – cytologicznego badania materiału uzyskanego na drodze biopsji przez ścianę klatki piersiowej.

Leczenie i rokowanie ustala się na podstawie typu histologicznego, stadium zaawansowania i sprawności chorego. Podstawą leczenia pacjentów z NSCLC jest możliwie szybka resekcja guza; radioterapia i chemioterapia są metodami wykorzystywanymi częściej w zaawansowanych stadiach choroby. Z kolei w terapii SCLC podstawą leczenia jest chemioterapia. Najczęściej stosowaną i rekomendowaną grupą leków, zarówno w NSCLC jak i SCLC, są związki platyny podawane najczęściej w skojarzeniu z innymi substancjami (zwykle etopozyd).

Alternatywne technologie medyczne

Wybór świadczeń alternatywnych przeprowadzono w oparciu o odnalezione rekomendacje kliniczne, stanowiska eksperckie uzyskane w trakcie prac nad tematem oraz dane dotyczące świadczeń finansowanych ze środków publicznych.

W piśmiennictwie brak jest danych dotyczących metod leczenia nowotworu złośliwego – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca (C34.8 wg klasyfikacji ICD-10). Rodzaj leczenia zależy bowiem od typu histologicznego oraz stopnia zaawansowania choroby, nie zaś od lokalizacji nowotworu.

Ze względu na fakt stosowania w ramach chemioterapii niestandardowej (a więc wówczas gdy nie można skorzystać z innych opcjonalnych sposobów postępowania o udowodnionej efektywności klinicznej w danym wskazaniu) oraz rodzaj wskazania (wskazanie określone lokalizacją guza – zmiana przekraczająca granice oskrzela i płuca, a nie typem histologicznym) **niemożliwe jest jednoznaczne wskazanie komparatora** dla doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu C34.8.

Skuteczność kliniczna

W celu zidentyfikowania dowodów naukowych w zakresie wykorzystania NPLD w leczeniu nowotworów płuca i oskrzeli przeszukano bazy informacji medycznej PubMed, Embase i Cochrane Library. W strategiach wyszukiwania uwzględniono rodzaj interwencji oraz jednostkę chorobową (nie zawężając rozpoznania do zmian przekraczających granice oskrzela i płuca), nie zastosowano ograniczeń co do komparatorów, punktów końcowych ani rodzaju dowodów naukowych.

Nie odnaleziono żadnych publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu.

Bezpieczeństwo stosowania

Do najczęściej obserwowanych, poważnych działań niepożądanych w stopniu ≥ 3 , rejestrowanych po wprowadzeniu produktu do obrotu wg ChPL produktu leczniczego Myocet należą: gorączka neutropeniczna, zakażenia, neutropenia, trombocytopenia, niedokrwistość, leukopenia, anoreksja, nudności/wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej/zapalenie błony śluzowej oraz biegunka.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

Przeprowadzony przegląd wytycznych praktyki klinicznej wykazał brak rekomendacji odnoszących się bezpośrednio do wskazania C34.8. Natomiast żadna z rekomendacji dotyczących leczenia NSCLC lub SCLC nie przewiduje stosowania doksorubicyny liposomalnej niepegylowanej.

Część odnalezionych rekomendacji uwzględnia zaś konwencjonalną dokсорubicynę, głównie jako składową schematów terapeutycznych w leczeniu SCLC [w jednym spośród siedmiu dokumentów zawierających opis postępowania w nowotworach drobnokomórkowych (CCA 2013) DXR jest rekomendowana jako jedna ze składowych schematu CAV, wykorzystywanego w leczeniu II linii zaawansowanych postaci SCLC. Dodatkowo, cztery organizacje (PUO 2013, ESMO 2013_2, NHMRC 2004, SIGN 2014) wymieniają DXR jako możliwą opcję terapeutyczną w zaawansowanych stadiach choroby. Substancja ta nie jest jednak uwzględniona w zalecanych opcjach terapeutycznych. Dwie z rekomendacji dotyczących leczenia SCLC nie zawierają odniesień do możliwości zastosowania DXR w omawianym typie histologicznym.] Wytyczne sugerują jednak, że w aktualnej praktyce klinicznej coraz rzadziej stosuje się schematy oparte na antracyklinach.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej (produkt leczniczy: Myocet) w rozpoznaniu C34.8.

Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 24 lutego 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2014 r. (Dz.U.14.42), dokсорubicyna liposomalna niepegylowana jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniu nowotwór złośliwy sutka, a także we wskazaniach pozarejestacyjnych: choroba Hodgkina, chłoniak nieziarniczy guzkowy (grudkowy), chłoniaki nieziarnicze rozlane, obwodowy i skórny chłoniak z komórek T, inne i nieokreślone postacie chłoniaków nieziarniczych pod warunkiem zachodzenia określonych istotnych czynników ryzyka poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek dostępny jest dla pacjentów bezpłatnie.

NPLD dla pacjentów z rozpoznaniem C34.8 jest natomiast finansowana wyłącznie w ramach programu chemioterapii niestandardowej.

W latach 2010 – 2013 (III kwartał) wydano łącznie jedną zgodę na leczenie dokсорubicyną liposomalną niepegylowaną w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej w przedmiotowym rozpoznaniu. Koszt leczenia NPLD w tym wskazaniu wyniósł 10 701,60 PLN, wyliczana liczba substancji czynnej ze zgód to ■■■■■, a więc **wyliczana wartość jednej jednostki substancji czynnej ze zgód to ■■■■■■.**

8. Piśmiennictwo

- ACCP 2013** Howington J.A. et al., Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3-rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines; Guideline Summary NGC-9880, Chest 2013 May 143 (5 Suppl) e278S-313S.
- AHS 2011** Non-small cell lung cancer stage IV, Clinical practice guideline LU-004, Alberta Health Services, June, 2011
- ASCO 2011** Azzoli A.G., et al., 2011 Focused Update of 2009 American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update on Chemotherapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer, Journal of Clinical Oncology, Volume 29 Number 28 October 1, 2011
- AWMF 2010** Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Lungenkarzinoms Interdisziplinäre S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Krebsgesellschaft, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Pneumologie 2010; 64, Supplement 2: e1– e164
- CCA 2013** Clinical practice guidelines for the treatment of lung cancer, Cancer Council Australia, July 2013, http://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Lung_cancer
- CCO 2012** Noble J. et al., Second-line or Subsequent Systemic Therapy for Recurrent or Progressive Non-Small Cell Lung Cancer, Cancer Care Ontario, October 2012
- ESMO 2013_1** Vansteenkiste J. et al., Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi89–vi98, 2013
- ESMO 2013_2** Fruh M et al., Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Clinical Society for Clinical Oncology, Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi99–vi105, June 2013, http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi99.full.pdf+html
- Fornocewicz 2009** Fornocewicz B., Zagożdżon R., Nowotwory płuc, w: Choroby wewnętrzne. Podręcznik dla studentów pielęgniarstwa i położnictwa, red. Pączek L., Wydawnictwo Lekarskie PZWL, 2009
- Głogowska 2010** Głogowska I. et al., Rola antracyklin w leczeniu zaawansowanego raka piersi — miejsce niepegylowanej doksorubicyny liposomalnej, Onkologia w Praktyce Klinicznej 2010, supl A, A8–A17 <http://czasopisma.viamedica.pl/owpk/article/viewFile/9169/7796>
- Hofheinz 2005** Hofheinz R.D. et al., Liposomal encapsulated anti-cancer drugs, Anti-Cancer Drugs 2005, 16:691–707, May 2005
- Jassem 2009** Jassem J., Krzakowski M., Nowotwory płuca i opłucnej; praktyczny przewodnik dla lekarzy, Via Medica, Gdańsk 2009
- KCE 2013** Small cell and non-small cell lung cancer: Diagnosis, treatment and follow-up, KCE Report 206, Belgian Health Care Knowledge Centre,
- Kołodziej 2010** Kołodziej J., Marciniak M., Rak płuca, Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010
- Kordek 2007** Onkologia; podręcznik dla studentów i lekarzy, wydanie III poprawione, red. Kordek R., wyd. Via Medica, Gdańsk 2007
- KOS 2005** Jassem J. et al., Zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej: Konferencja Okrągłego Stołu, NOWOTWORY Journal of Oncology, 2005, volume 55, Number 2 160–166
- KRN** <http://epid.coi.waw.pl/krn/>
- NCCN 2013** Non-Small Cell Lung Cancer, version 2.2013, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, National Comprehensive Cancer Network, 2013
- NHMRC 2004** Clinical Practice Guidelines for the prevention, diagnosis and management of lung cancer, National Health and Medical Research Council, March 2004
- NICE 2011** Lung cancer: The diagnosis and treatment of lung cancer, NICE clinical guideline 121, National Institute of Health and Care Excellence, April 2011
- PUO 2013** Krzakowski M., Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych — 2013 r., Polska Unia Onkologii 2013
- SIGN 2014** SIGN 137: Management of lung cancer, A national clinical guideline, Health Improvement Scotland, Scottish Intercollegiate Guidelines Network, February 2014
- Theodoulou 2004** Theodoulou M., Hudis C., Cardiac Profiles of Liposomal Anthracyclines; *Greater Cardiac Safety versus Conventional Doxorubicin?*; CANCER May 15, 2004 / Volume 100 / Number 10
- Van Dalen** Van Dalen E.C. et al., Different dosage schedules for reducing cardiotoxicity in cancer patients

2010 receiving anthracycline chemotherapy (Review), *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. Art. No.: CD005008. DOI: 10.1002/14651858.CD005008.pub3

9. Załączniki

Zal. 1. Klasyfikacja TNM w raku płuca (UICC, 2009)

Cecha	Charakterystyka
T	
TX	Guz pierwotny nie może być oceniony lub jego obecność wykazano jedynie na podstawie obecności komórek nowotworowych w wydzielinie oskrzelowej, bez możliwości uwidocznienia w badaniu obrazowym i bronchoskopowym;
T0	Brak cech guza pierwotnego;
Tis	Rak <i>in situ</i> ;
T1	Guz o średnicy nie większej niż 3 cm, otoczony mięszem płucnym lub opłucną płucną, bez naciekania oskrzeli głównych,
T1a	Guz o średnicy nie większej niż 2 cm;
T1b	Guz o średnicy większej niż 2 cm, ale nie większej niż 3 cm ;
T2	Guz o średnicy większej niż 3 cm, ale nie większej niż 7 cm z obecnością przynajmniej jednej spośród wymienionych cech: <ul style="list-style-type: none"> • zajęcie oskrzela głównego w odległości nie mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej; • naciekanie opłucnej trzewnej; • towarzysząca niedodma lub zapalenie płuc dochodzące do okolicy wnęki bez zajęcia całego płuca;
T3	Guz o średnicy większej niż 7 cm lub każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • ściana klatki piersiowej (w tym guz górnego otworu klatki piersiowej); • przepona; • nerw przeponowy; • opłucna śródpiersiowa; • osierdzie; lub Guz oskrzela głównego umiejscowiony w odległości mniejszej niż 2 cm od ostrogi głównej bez jej zajęcia; lub Guz z towarzyszącą niedodmą lub zapaleniem całego płuca lub współwystępowaniem zmian satelitarnych w tym samym płacie płuca;
T4	Guz każdej wielkości z obecnością naciekania jednej z wymienionych okolic: <ul style="list-style-type: none"> • śródpiersie; • serce; • wielkie naczynia; • tchawica; • nerw krtaniowy wsteczny; • przełyk; • kręgi; • ostroga główna; lub Guz każdej wielkości z współwystępowaniem zmian satelitarnych w innym płacie tego samego płuca;
N	
NX	Brak możliwości oceny okolicznych węzłów chłonnych;
N0	Nieobecność przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych;
N1	Przerzuty w węzłach chłonnych okołooskrzelowych i/lub wnękowych po stronie guza pierwotnego oraz wewnątrzpłucnych (w tym bezpośrednio zajęcie przez ciągłość od strony guza pierwotnego);
N2	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia po stronie guza pierwotnego i/lub rozwidlenia tchawicy;
N3	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęki po stronie przeciwnej, w węzłach chłonnych pod mięśniem pochyłym przednim szyi lub w węzłach chłonnych nadobojczykowych po stronie guza lub po stronie przeciwnej;
M	

MX	Brak możliwości oceny przerzutów do narządów odległych;
M0	Nieobecność przerzutów odległych;
M1	Obecność przerzutów odległych;
M1a	Zmiany satelitarne w przeciwległym płucu, obecność guzków opłucnej lub obecność komórek nowotworu w płynie z jamy opłucnej/osierdzia;
M1b	Przerzuty w odległych narządach .

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

Zal. 2. Stopnie zaawansowania raka płuca (UICC, 2009)

Stopień	Charakterystyka		
Rak utajony	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, T1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T1a,T1b	N1	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, T1b, T2a,T2b,	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
	T4	N0, N1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Każde T	N3	M0
IV	Każde T	Każde N	M1

[M.Krzakowski, K.Warzocho, 2013]

Tabela 18 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie PUBMED we wskazaniu C34.8

Search	Query	Items found
#1	Search lung*	632291
#2	Search pulmonar*	545748
#3	Search bronch*	123069
#4	Search ((#1) OR #2) OR #3	1018115
#5	Search neoplasm	2569608
#6	Search cancer	2914814
#7	Search tumor	2904516
#8	Search carcinoma	699938
#9	Search ((#5) OR #6) OR #7) OR #8	3236448
#10	Search (#4) AND #9	287795
#11	Search lung neoplasm[MeSH Terms]	168768
#12	Search (#10) OR #11	288768
#13	Search overlap*	112546
#14	Search (#12) AND #13	1332

#15	Search doxorubicin*	48316
#16	Search anthracycl*	11496
#17	Search (#15) OR #16	55745
#18	Search liposom*	49352
#19	Search (#17) AND #18	2821
#20	Search nonpegylated	70
#21	Search non pegylated	4782
#22	Search non-pegylated	228
#23	Search encapsulated	23488
#24	Search ((#20) OR #21) OR #22) OR #23	28104
#25	Search (#19) AND #24	918
#26	Search (#12) AND #25	64
#27	Search (#14) AND #24	0

Tabela 19 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie Cochrane Library we wskazaniu C34.8

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	lung	28270
#2	pulmonary	25985
#3	bronchus	1551
#4	#1 or #2 or #3	45725
#5	neoplasm	44715
#6	cancer	75994
#7	tumor	24534
#8	carcinoma	19150
#9	#5 or #6 or #7 or #8	92864
#10	#4 and #9	11684
#11	MeSH descriptor: [Lung Neoplasms] explode all trees	4690
#12	#10 or #11	11747
#13	overlapping	3209
#14	#12 and #13	311
#15	doxorubicin	4894
#16	anthracycline	889
#17	#15 or #16	5482
#18	liposomal	641
#19	liposome	226
#20	#18 or #19	798
#21	#17 and #20	271
#22	nonpegylated	6
#23	non-pegylated	34
#24	non pegylated	619
#25	encapsulated	485

#26	#22 or #23 or #24 or #25	1104
#27	#21 and #26	110
#28	#12 and #27	19
#29	#14 and #27	2

Tabela 20 Strategia wyszukiwania zastosowana w bazie EMBASE (przez Ovid) we wskazaniu C34.8

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	lung.af.	878611
#2	pulmonary.af.	444332
#3	bronchus.af.	47955
#4	1 or 2 or 3	1037679
#5	neoplasm.af.	283195
#6	cancer.af.	2466685
#7	tumor.af.	1621613
#8	carcinoma.af.	646031
#9	5 or 6 or 7 or 8	3151948
#10	4 and 9	351562
#11	exp lung cancer/	182298
#12	10 or 11	352502
#13	doxorubicin.af.	118795
#14	anthracyclin.af.	324
#15	13 or 14	118987
#16	liposom.af.	129
#17	liposomal.af.	15461
#18	16 or 17	15567
#19	15 and 18	3465
#20	nonpegylated.af.	119
#21	non pegylated.af.	392
#22	non-pegylated.af.	392
#23	encapsulated.af.	25078
#24	20 or 21 or 22 or 23	25536

#25	19 and 24	538
#26	12 and 25	65
#27	overlapping.af.	55536
#28	26 and 27	0

Zał. 9. Diagram QUOROM

Diagram włączenia publikacji do analizy dla dokсорubicyny liposomalnej niepegylowanej w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C34.8

