



**Agencja Oceny Technologii Medycznych**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Oksaliplatyna**  
**we wskazaniu: rak komórek wątroby (C22.0)**  
**- program leczenia w ramach świadczenia chemioterapii**  
**niestandardowej**

Raport ws. oceny świadczenia opieki zdrowotnej

Raport Nr: AOTM-OT-431-17/2014

Warszawa, 26 czerwca 2014 r.

### KARTA NIEJAWNOŚCI

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

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

**Organ dokonujący wyłączenia jawności:** Agencja Oceny Technologii Medycznych.

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

---

**Zastosowane skróty:**

**AE** – (ang. *adverse event*) zdarzenia niepożądane  
**AHRQ** – Agency For Healthcare Research and Quality  
**AOTM** – Agencja Oceny Technologii Medycznych  
**AFP** – alfa-fetoproteina, marker raka wątrobowokomórkowego  
**b/d** – brak danych  
**BSC** – (ang. *best supportive care*) najlepsze leczenie wspomagające  
**BVC** – bewacyzumab  
**CCC** – (ang. *cholangiocarcinoma*) wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych  
**ChPL** – Charakterystyka Produktu Leczniczego  
**CT** – (ang. *clinical trial*) badanie kliniczne  
**CTX** – cetuksymab  
**DDD** – ang. (*defined daily dose*) dobowy dawka leku  
**DXR** – doksorubicyna  
**EMA** – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja ds. Leków  
**ESMO** – European Society For Medical Oncology  
**FDA** – (ang. *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków  
**FDR** – (ang. *fixed dose rate*) ustalony wskaźnik dawkowania  
**FLC** – (ang. *fibrolamellar carcinoma*) rak włóknisto-blaszkowy  
**FLX** – floksurydyna  
**FOLFOX** - oksaliplatyna z fluorouracylem/leukoworyną  
**GGT** – Gamma-glutamylotransferaza  
**GEMOX** – schemat leczenia oparty na skojarzeniu gemcytabiny i oksaliplatyny  
**GMC** – gemcytabina  
**HAS** – Haute Autorité de Santé  
**HCC** – (*hepatocellular carcinoma*) rak wątrobowokomórkowy  
**HBV** – (ang. *hepatitis B virus*) wirus zapalenia wątroby typu B  
**HCV** – (ang. *hepatitis C virus*) wirus zapalenia wątroby typu C  
**ITT** – (ang. *intention to treat analysis*) analiza populacji zgodnej z intencją leczenia  
**i.v.** – (ang. *intravenous*) – dożylnie  
**MDR** – (ang. *multidrug resistance*) wielolekowa oporność  
**mITT** – (ang. *modified intention to treat analysis*) analiza populacji zgodnej z intencją leczenia  
**MZ** – Ministerstwo Zdrowia  
**n/d** – nie dotyczy  
**NCCN** – The National Comprehensive Cancer Network  
**NCI** – National Cancer Institute  
**NFZ** – Narodowy Fundusz Zdrowia  
**NZGG** – New Zealand Guidelines Group  
**ng** – nanogram; jednostka miary  
**OR** – (ang. *odds ratio*) – iloraz szans  
**ORR** – (ang. *objective response rate*) wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie  
**OS** – (ang. *overall survival*) – przeżycie całkowite  
**OX/OXA** – oksaliplatyna  
**PLD** – (*pegylated liposomal doxorubicin*) doksorubicyna liposomalna niepegylowana

- 
- PP** – (ang. *per protocol*) analiza populacji zgodnej z protokołem leczenia
- PFS** – (ang. *progression-free survival*) przeżycie wolne od progresji choroby
- PR** – (ang. *partial response*) częściowa odpowiedź
- PTOK** – Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
- PUO** – Polska Unia Onkologii
- QoL** – (ang. *quality of life*) jakość życia
- RCT** – (ang. *randomized controlled trial*) badanie randomizowane
- RD** – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka
- RFA** – (ang. *radiofrequency ablation*) ablacja prądem o wysokiej częstotliwości
- RP** – Rada Przejrzystości
- SS** – (ang. *standard schedule*) standardowe dawkowanie
- SRF** – sorafenib
- TTP** – (ang. *time to progression*) czas do progresji
- TACE** – (ang. *transarterial chemoembolization*) chemoembolizacja dotętnicza
- URPL** – Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
- Ustawa o świadczeniach** – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)
- 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
- XELOX** - oksaliplatyna z kapecytabiną

## Spis treści

1.	Podstawowe informacje o zleceniu.....	7
2.	Problem decyzyjny .....	9
2.1.	Problem zdrowotny.....	9
2.1.1.	Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia.....	11
2.2.	Opis świadczenia opieki zdrowotnej .....	11
2.2.1.	Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli .....	12
2.2.2.	Opis świadczeń alternatywnych.....	12
2.2.3.	Liczebność populacji wnioskowanej .....	12
2.3.	Interwencje oceniane i komparatory .....	13
2.3.1.	Interwencje .....	13
2.3.1.1.	Zagadnienia rejestracyjne .....	13
2.3.1.2.	Wskazania zarejestrowane .....	13
2.3.1.3.	Wskazania, których dotyczy ocena.....	13
2.3.1.4.	Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie .....	13
2.3.1.5.	Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną.....	13
2.3.2.	Komparatory .....	15
2.3.2.1.	Interwencje podlegające wcześniej ocenie w Agencji, które wiążą się merytorycznie z dokonywaną oceną.....	16
3.	Opinie ekspertów .....	17
4.	Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej .....	18
4.1.	Rekomendacje kliniczne .....	18
4.2.	Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych.....	21
5.	Finansowanie ze środków publicznych.....	22
5.1.	Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce .....	22
5.2.	Aktualny stan finansowania komparatorów dla ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce .....	24
5.3.	Stan finansowania technologii wnioskowanej ze środków publicznych w innych krajach .....	31
6.	Wskazanie dowodów naukowych.....	32
6.1.	Analiza kliniczna .....	32
6.1.1.	Metodologia analizy klinicznej.....	32
6.1.2.	Wyniki analizy klinicznej .....	32
6.1.2.1.	Opracowania wtórne .....	32
6.1.2.2.	Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych .....	35
6.1.2.3.	Bezpieczeństwo .....	39
6.1.2.4.	Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa .....	40
6.2.	Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych .....	41
6.3.	Analiza skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia .....	41
7.	Podsumowanie .....	42
7.1.	Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich.....	42
7.2.	Kluczowe informacje i wnioski z raportu .....	42
8.	Piśmiennictwo.....	44

---

9. Załączniki .....	45
9.1. Załącznik C.46. do Obwieszczenia MZ .....	45
9.2. Strategie wyszukiwania publikacji .....	46
9.3. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań.....	47
9.4. Badania wykluczone .....	47

## 1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTM (RR-MM-DD) i znak pisma zlecającego 14-05-03 znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego)

**oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 - Rak komórek wątroby.**

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:

**oksalipiatyna**

---

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

kod ICD-10: **C22.0 - Rak komórek wątroby**

---

Wnioskodawca (pierwotny):

Nie dotyczy

---

Producent/podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanej technologii:

**Oksaliplatyna:**

- Eloxatin<sup>®</sup> - SANOFI AVENTIS FRANCE, FRANCJA
- Gessedil<sup>®</sup> - EGIS PHARMACEUTICALS PLC, WĘGRY
- Goxyral<sup>®</sup> - BIOTON S.A., POLSKA
- Oksaliplatyna medac 5<sup>®</sup> - MEDAC GMBH, NIEMCY
- Oxaliplatin CSC<sup>®</sup> - CSC PHARMACEUTICALS HANDELS GMBH, AUSTRIA
- Oxaliplatin Hospira<sup>®</sup> - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Kabi<sup>®</sup> - FRESENIUS KABI ONCOLOGY PLC, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Mylan<sup>®</sup> - MYLAN S.A.S., FRANCJA
- Oxaliplatin Stada<sup>®</sup> - STADA ARZNEIMITTEL AG, NIEMCY
- Oxaliplatin Strides<sup>®</sup> - STRIDES ARCOLAB INTERNATIONAL LTD, WIELKA BRYTANIA
- Oxaliplatin Teva 5<sup>®</sup> - TEVA PHARMACEUTICALS POLSKA SP. Z O. O., POLSKA
- Oxaliplatin-Ebewe<sup>®</sup> - EBWE PHARMA GMBH NFG. KG, AUSTRIA
- Oxaliplatinum Accord<sup>®</sup> - ACCORD HEALTHCARE LTD, WIELKA BRYTANIA
- Platox 5<sup>®</sup> - HOSPIRA UK LIMITED, WIELKA BRYTANIA



## 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 leczenia chemioterapii niestandardowej: oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 nowotwór komórek wątroby.

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

### Dodatkowe informacje:

Pismo z dnia 5.05.2014 znak: MZ-PLA-460-19199-112/DJ/14 zlecające przeprowadzenie oceny jako termin wydania rekomendacji wskazywało dzień **30 czerwca 2014 r.**

Źródło: korespondencja MZ

### 2.1. Problem zdrowotny

#### ICD-10: C22.0 – rak komórek wątroby

Źródło: [WHO ICD-10]

#### Definicja

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. *hepatocellular carcinoma*, *hepatoma*), wywodzący się z komórek hepatocytów, stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. HCC oraz wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (CCC, ang. *cholangiocarcinoma*), chociaż różnią się pod wieloma względami, to jednak w oficjalnych klasyfikacjach chorób zaliczane są do jednej grupy i mają wspólną nazwę „**pierwotny rak wątroby**”. Rzadko występującą postacią HCC jest rak włóknisto-błaskowy (FLC, ang. *fibrolamellar carcinoma*), który dotyczy młodych osób (20–30 lat); chorobę rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili rozpoznania nowotwór osiąga zwykle duże rozmiary (średnica > 10 cm).

Źródła: [[www.onkologia.org.pl](http://www.onkologia.org.pl), PTOK 2013]

#### Epidemiologia

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, *hepatocellular carcinoma*) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5. miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 3. przyczyną zgonów z powodu nowotworów. Liczba zachorowań stale wzrasta i wynosi około 750 000 rocznie, przy czym 80% zachorowań dotyczy krajów Azji i Afryki. Rocznie na świecie umiera na ten nowotwór około 695 000 chorych. Rak wątrobowokomórkowy może występować w każdym wieku - w Afryce i Azji dotyczy najczęściej osób między 20. a 40. rokiem życia, natomiast w krajach o małej zachorowalności zwykle występuje między 50. a 60. rokiem życia. Na podstawie szacowanej liczby zakażonych wirusami zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*) i C (HCV, *hepatitis C virus*) w Polsce oraz zachorowalności na HCC w podobnych populacjach europejskich ocenia się, że w Polsce nowotwór występuje rocznie u 2–3 tysięcy chorych (wskaźnik zachorowalności — około 5/100 tysięcy z przewagą mężczyzn).

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Tabela 1. Liczba zachorowań oraz zgonów ze względu na płeć w latach 2008-2011 w rozpoznaniu C22

	Rodzaj wskaźnika	2008		2009		2010		2011	
		M	K	M	K	M	K	M	K
Zachorowania	Liczba	697	594	718	598	829	587	791	590
	Współczynnik	2,6	1,6	2,7	1,5	2,9	1,4	2,8	1,4
Liczba zgonów	Liczba	993	1013	1044	952	1058	957	1005	936
	Współczynnik	3,6	2,3	3,8	2,1	3,7	2,1	3,4	2,0

[Źródło: KRN]

#### Etiologia i patogeneza

Do najważniejszych czynników ryzyka zachorowania należą: marskość pozapalna (zwłaszcza na podłożu zapalenia wirusami hepatotropowymi HBV i HCV), spożycie alkoholu, niealkoholowe stłuszczenie wątroby,

aflatoksyny, gruczolaki na podłożu leków hormonalnych (antykoncepcja, anaboliki) i choroby metaboliczne wątroby - szczególnie hemochromatoza (300-krotny wzrost ryzyka).

Źródło: [PTOK 2013]

### Obraz kliniczny

Procesy molekularnej patogenezy HCC są bardzo złożone i mało poznane, ale najprawdopodobniej mają odmienny przebieg w zależności od tego, czy nowotwór powstaje w wątrobie marskiej ze współistniejącą infekcją wirusową, uszkodzonej toksycznie alkoholem czy też w prawidłowym miąższu.

W początkowych okresach rozwoju objawy kliniczne HCC mogą być podobne do obserwowanych u chorych w przebiegu marskości o podobnym zaawansowaniu bez współwystępowania nowotworu. W późniejszym okresie objawem nowotworu może być szybkie i pozbawione uchwytnych przyczyn pogorszenie czynności wątroby z wystąpieniem żółtaczką, wodobrzusza lub encefalopatii. Objawy zależne od nowotworu (ból w nadbrzuszu, utrata masy ciała, brak łaknienia i osłabienie) pojawiają się zwykle w znacznie zaawansowanym okresie choroby. Bardzo rzadko pierwsze objawy HCC wynikają z krwawienia do jamy otrzewnej z brzeźnie położonego guza lub wiążą się z przerzutami do innych narządów.

Źródła: [Krzakowski 2009, Potemski 2009]

### Diagnostyka

Rozpoznanie powinno być oparte na ocenie stanu klinicznego łącznie z obrazowaniem i badaniem mikroskopowym. Czułość rozpoznawania HCC w ultrasonografii u chorych z marskością wątroby ocenia się na poziomie 75–90%. Polecanym badaniem w wykrywaniu HCC jest tomografia komputerowa z obrazowaniem w fazach tętnicznej, żylniej wrotnej i równowagi. Ze względu na koszty i dostępność badań metodą możliwą do zaakceptowania jest ocena stężenia AFP, przy czym należy przyjąć progową wartość 200 ng/ml lub większą. Patomorfologiczna ocena stanowi ostatni etap rozpoznawania HCC i obejmuje podstawowe metody mikroskopowej diagnostyki – cytologiczne badanie materiału uzyskanego za pomocą cienkoigłowej biopsji guza i histologiczne badanie wycinka tkankowego z guza.

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009, Szurowska 2011]

### Leczenie i cele leczenia

Resekcja jest leczeniem z wyboru u chorych z ograniczeniem choroby do jednej okolicy wątroby i jej prawidłową czynnością oraz nieobecnością cech wrotnego nadciśnienia. Przeszczepienie wątroby stanowi najlepszą metodę w przypadku niewielkich zmian stwierdzonych w przebiegu marskości wątroby. Chemoembolizacja i termoablacja są skutecznymi metodami postępowania w przypadku niewielkich zmian o średnicy do 3 cm w przypadku braku możliwości ich resekcji lub przed transplantacją wątroby. Systemowa chemioterapia ma niewielką wartość, natomiast zastosowanie sorafenibu – drobnocząsteczkowego inhibitora angiogenezy – może przedłużyć czas przeżycia u wybranych chorych. Niewydolność wątroby (kategoria C wg skali Child-Pugh) wyklucza aktywne leczenie systemowe; w takim przypadku jedyną opcją terapeutyczną jest staranne postępowanie objawowe.

Źródła: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Tabela 2. Klasyfikacja wydolności wątroby według Child-Pugh

Parametr	Liczba punktów		
	1	2	3
Stężenie albumin [g/dl]	> 3,5	2,8–3,5	< 2,8
Stężenie bilirubiny [mg/dl]	< 2	2–3	> 3
Wodobrzusze	Brak	Niewielkie	Umiarkowane
Encefalopatia	Brak	Stopień I–II	Stopień III–IV
Wskaźnik INR	< 1,7	1,7–2,3	> 2,3
Kategoria wg Child-Pugh	Łączna suma punktów		
A	5–6		
B	7–9		
C	10–15		

INR (*international normalized ratio*) — międzynarodowy współczynnik znormalizowany

Źródło: [PTOK 2013]

**Tabela 3. Klasyfikacja barcelońska chorych na HCC wraz z ocenianymi parametrami**

Kategoria	Stan sprawności wg WHO <sup>A</sup>	Guz	Klasyfikacja wg Okudy <sup>B</sup>	Stan wątroby wg Child-Pugh	Sposób leczenia
<b>A</b> (stadium wczesne)	0	Pojedynczy lub 2-3 < 3 cm	I-II	A-B	Leczenie radykalne (30%); 5-letnie przeżycia 40-70%
<b>B</b> (stadium pośrednie)	0	>5 cm lub liczne	I-II	A-B	Badania randomizowane; mediana przeżycia: 11-20 miesięcy
<b>C</b> (stadium zaawansowane)	1-2	Naciekanie naczyń lub przerzuty odległe	I-II	A-B	
<b>D</b> (stadium końcowe) <sup>C</sup>	3-4	dowolny	III	C	Leczenie objawowe

<sup>A</sup> 0: sprawność prawidłowa, zdolność do samodzielnego wykonywania codziennych czynności, 1 – obecność objawów choroby, możliwość chodzenia i wykonywania lekkiej pracy, 2: zdolność do wykonywania czynności osobistych, niezdolność do pracy, spędza w łóżku około połowy dnia, 3: ograniczona zdolność wykonywania czynności osobistych, spędza w łóżku ponad połowę dnia, 4: konieczność opieki osoby drugiej, spędza w łóżku cały dzień [strona KO w Olsztynie]; <sup>B</sup> grupa I: brak niekorzystnych czynników, grupa II: 1-2 niekorzystne czynniki, III: 3-4 niekorzystne czynniki (czynnik niekorzystny: guz > 50% miazęsu, wodobrzusze, stężenie albuminy w surowicy < 3 g/dl, stężenie bilirubiny w surowicy > 3 mg/dl) [PTOK 2013]; <sup>C</sup> do zaliczenia chorego do tej kategorii wystarczy spełnienie jednego z czynników (stanu sprawności, stopnia wg Okudy lub kategorii C wg Child-Pugh)

Źródło: [PTOK 2013]

### 2.1.1. Skutki następstw choroby lub stanu zdrowia

Rokowanie w pierwotnym raku wątroby jest złe, ponieważ choroba jest najczęściej rozpoznawana w stadium zaawansowanym.

Okres latencji pomiędzy ekspozycją na działanie HBV lub HCV (czynników ryzyka w rozwoju HCC) a powstaniem nowotworu wynosi 30-50 lat, a przewlekłe nadużywanie alkoholu skraca go. Wzrost HCC jest stosunkowo powolny. Sekwencja przemiany od guzka regeneracyjnego w marskość przez guzek dysplastyczny do raka zajmuje wiele miesięcy, a wzrost zmiany niewykrywalnej w badaniach obrazowych do ogniska o średnicy około 2 cm trwa 4-12 miesięcy. Odsetek 5-letnich przeżyć w HCC nie przekracza 10%, a średni czas przeżycia chorych z HCC niekwalifikującym się do leczenia miejscowego wynosi kilka miesięcy. Roczna umieralność z powodu tego typu nowotworu jest zbliżona do współczynnika zachorowalności.

Źródła: PTOK 2013, Krzakowski 2009

Według eksperta rak wątrobowokomórkowy prowadzi do przedwczesnego zgonu, niezdolności do samodzielnej egzystencji, niezdolności do pracy (trwałej albo przejściowej, całkowitej albo częściowej), przewlekłego cierpienia lub przewlekłej choroby oraz obniżenia jakości życia (trwałego albo przejściowego).

Źródła: stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż

## 2.2. Opis świadczenia opieki zdrowotnej

**Tabela 4. Informacje o oksaliplatynie na podstawie ChPL Oxaliplatinum Accord**

Substancja czynna	Oksaliplatyna
Kod ATC i grupa farmakoterapeutyczna	L01XA 03: pozostałe leki przeciwnowotworowe, pochodne platyny,
Dostępne dawki	5 mg/ml
Droga podania	Dożylna (koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji)
Dawkowanie	Do stosowania wyłącznie u dorosłych. Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy wynosi 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie, przez 12 cykli (6 miesięcy). Zalecana dawka oksaliplatyny w leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami wynosi 85 mg/m <sup>2</sup> pc., co dwa tygodnie. Dawkę należy dostosować w zależności od indywidualnej tolerancji pacjenta. <b>Oksaliplatynie należy zawsze podawać przed pochodnymi fluoropirymidynowymi, np. 5-fluorouracylem (5 FU).</b>
Przeciwwskazania	• u pacjentów z nadwrażliwością na oksaliplatynę lub substancje pomocniczą,

	<ul style="list-style-type: none"><li>• w okresie karmienia piersią,</li><li>• u pacjentów, u których przed pierwszym cyklem leczenia wystąpiły objawy zahamowania czynności szpku kostnego; liczba neutrofilów wynosi <math>&lt;2 \times 10^9/l</math> i (lub) liczba płytek krwi wynosi <math>&lt;100 \times 10^9/l</math>,</li><li>• u pacjentów z obwodowa neuropatia czuciowa z zaburzeniem czynnościowym przed pierwszym cyklem leczenia,</li><li>• u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (klirens kreatyniny <math>&lt; 30</math> ml/min).</li></ul>
--	---

Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord

### 2.2.1. Wpływ świadczenia na stan zdrowia obywateli

Systemowa chemioterapia chorych na zaawansowanego HCC nie jest metodą użyteczną w praktyce klinicznej, co wynika z niskiej wrażliwości na działanie cytotoksycznych leków w związku z częstą nadekspresją genu wielolekowej oporności (MDR, *multidrug resistance*). Jak podają źródła, **leki cytotoksyczne nowej generacji, w tym oksaliplatyna, nie poprawiają wyników leczenia HCC.**

Źródło: [PTOK 2013, Krzakowski 2009]

Według opinii eksperckiej [redacted] wnioskowana technologia jest technologią zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi.

Źródło: stanowisko eksperta [redacted]

Omawiana technologia może mieć wpływ na hamowanie rozwoju choroby zaawansowanej co może przekładać się na poprawę komfortu życia. Wnioskowana technologia jest technologią ratującą życie i prowadzącą do poprawy stanu zdrowia, zapobiegającą przedwczesnemu zgonowi oraz poprawiającą jakość życia bez istotnego wpływu na jego długość. Brak możliwości wyleczenia, ale wpływ na przedłużenie życia z poprawą komfortu.

Źródło: stanowisko eksperta dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż

### 2.2.2. Opis świadczeń alternatywnych

Przegląd literatury fachowej oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej oksaliplatyna nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Ww. źródła podają, że w leczeniu systemowym HCC najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami są sorafenib oraz doksorubicyna. Niemniej jednak, brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania monoterapii oksaliplatiną z aktywnym komparatorem.

Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla oksaliplatin w leczeniu chorych na HCC jest niemożliwe.

Poza tym, 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.**

### 2.2.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Tabela 5. Liczebność populacji na podstawie stanowisk eksperckich.

Ekspert	Zapadalność	Chorobowość	Liczba pacjentów podawanych w ciągu roku ocenianej technologii
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	3,6/100 000, rocznie 1080	7/100 000, rocznie 2700	Ok 500-750

Źródło: stanowisko dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż

Tabela 6. Liczba zachorowań oraz zgonów pacjentów z rozpoznaniem C22.0 – Rak komórek wątroby wg KRN.

	2011		2010		2009	
	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety	Mężczyźni	Kobiety
Zachorowania	791	590	829	587	718	598
Zgony	1005	936	1058	957	1044	952

Źródło: <http://epid.coi.waw.pl/krn/> data dostępu: 26.06.2014 r.

## 2.3. Interwencje oceniane i komparatory

### 2.3.1. Interwencje

#### 2.3.1.1. Zagadnienia rejestracyjne

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Polsce: 31.01.2005 r.

Źródło: ChPL Eloxatin

#### 2.3.1.2. Wskazania zarejestrowane

Oksaliplatyna w skojarzeniu z 5-fluorouracyłem (5-FU) i kwasem folinowym (FA) jest wskazana w:

- leczeniu uzupełniającym raka okrężnicy stopnia III (Duke C) po całkowitej resekcji guza pierwotnego,
- leczeniu raka odbytnicy i okrężnicy z przerzutami.

Źródło: ChPL Oxaliplatinum Accord

#### 2.3.1.3. Wskazania, których dotyczy ocena

Oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 - rak komórek wątroby.

Źródło: korespondencja MZ

#### 2.3.1.4. Wskazania, w których stosowanie technologii jest akceptowalne klinicznie

W rozdziale 9. (Załączniki) opisano wszystkie wskazania, w których oksaliplatyna jest finansowana w ramach chemioterapii.

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r.

#### 2.3.1.5. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią wnioskowaną

Tabela 7. Wcześniejsze stanowiska i rekomendacje dotyczące oksaliplatyny.


Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 29/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. oraz Rekomendacja nr 23/2014z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</b>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Rada nie znalazła przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w wymienionych rozpoznaniach. Oksaliplatyna nie jest również wymieniana i zalecana w tych rozpoznaniach przez międzynarodowe towarzystwa naukowe. Natomiast jest zalecana w chłoniakach z dużych komórek B. W wymienionych wskazaniach dostępne są inne technologie lekowe o potwierdzonej skuteczności i są one finansowane ze środków publicznych.	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodu ICD-10: C83.9 – chłoniak niezziarniczny rozlany nieokreślony, C85.9 – chłoniak niezziarniczny nieokreślony, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości, uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C83.9, C85.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”. Brak jest przekonujących danych potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny we wnioskowanych wskazaniach.
<b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 32/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. oraz Rekomendacja nr 25/2014 z dnia 27 stycznia 2014 r. Prezesa Agencji</b>	Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie: oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 w ramach „Programu leczenia w ramach	Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu chemioterapii niestandardowej świadczenia gwarantowanego obejmującego podanie oksaliplatyny w rozpoznaniach określonych kodami ICD-10: C22.1 – rak

Dokument Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa AOTM
<p><b>Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia obejmującego podawanie oksaliplatyny w rozpoznaniach zakwalifikowanych do kodów ICD-10: C22.1, C23, C24.1, C24.9 realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”</b></p>	<p>świadczenia chemioterapii niestandardowej”                      Finansowanie oksaliplatyny stosowanej w ramach chemioterapii w wymienionych rozpoznaniach nie jest uzasadnione, ponieważ jej skuteczność kliniczna nie jest potwierdzona wynikami prospektywnych badań. Standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny, a w przypadku przeciwwskazań do stawania cislpatyny można rozważyć leczenie z udziałem gemcytabiny w monoterapii lub w skojarzeniu z fluorouracylem. Lek jest również rekomendowane przez PTOK w tych rozpoznaniach.</p>	<p>przewodów żółciowych wewnątrzwątrobowych, C23 – nowotwór złośliwy pęcherzyka żółciowego, C24.1 – nowotwór złośliwy innych i nieokreślonych części dróg żółciowych - brodawka większa dwunastnicy Vatera, C24.9 – nowotwór złośliwych innych i nieokreślonych części dróg żółciowych – drogi żółciowe, nieokreślone.                      Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że brak jest dowodów naukowych wysokiej jakości potwierdzających skuteczność kliniczną oksaliplatyny w ocenianych wskazaniach. Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych i międzynarodowymi rekomendacjami, standardem leczenia jest schemat chemioterapii z udziałem gemcytabiny i cisplatyny. Polskie Towarzystwo Onkologii klinicznej także nie wymienia oksaliplatyny jako opcji terapeutycznej w tych rozpoznaniach.</p>

Źródło: <http://www.aotm.gov.pl/www/>

### 2.3.2. Komparatory

**Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: rak komórek wątroby 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
	Sorafenib w ramach programu lekowego NFZ leczenia HCC. Leczenie objawowe.	Leczenie objawowe.	brak	Sorafenib w ramach programu lekowego NFZ leczenia HCC, jednak program nie obejmuje pacjentów z przerzutami odległymi HCC. Brak opcji terapeutycznej po progresji na sorafenib.	Sorafenib. Leczenie objawowe.
Dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż	Sorafenib wg kryteriów ustalonych w Programie Terapeutycznym w chorobie zlokalizowanej. W chorobie z przerzutami – Doxorubicyna mono.	Może zastąpić monoterapię doksorubicyną.	Kosztowo cena Doksorubicyny aktualnie jest porównywalna do ceny oksaliplatyny.	Sorafenib – najbardziej skuteczny u pacjentów spełniających kryteria nie może być zastąpiony mniej skuteczną technologią. Tylko w przypadku p/wskazań do sorafenibu może być zastąpiony rozpatrywaną technologią.	Rekomendowaną technologią jest Sorafenib. Przy braku możliwości zastosowania – w chorobie rozsianej stosowana jest terapia doksorubicyną. Oxaliplatyna okazała się bardziej skuteczną technologią.

Źródło: stanowisko eksperta  stanowisko eksperta dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarż

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

W poniższej tabeli przedstawiono wcześniejsze stanowiska RP oraz rekomendacje Prezesa AOTM dotyczące wnioskowanego wskazania tj. raka komórek wątroby.

**Tabela 9. Wcześniejsze stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące świadczeń alternatywnych**

Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RP	Rekomendacja Prezesa Agencji
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 155/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Rekomendacja nr 136/2014 z dnia 26 maja 2014 r.</p> <p>Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0, realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Przejrzystości uważa za zasadne usunięcie świadczenia obejmującego podawanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalif kowanym do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby) realizowanego w ramach „Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej”.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> W praktyce klinicznej Gemcytabina nie jest stosowana w wymienionym wskazaniu. Brak również przekonujących dowodów naukowych wskazujących na skuteczność gemcytabiny stosowanej w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi cząsteczkami leczniczymi w leczeniu raka wątrobowo komórkowego.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje usunięcie z wykazu świadczeń gwarantowanych świadczenia opieki zdrowotnej obejmującego podanie gemcytabiny w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 (rak komórek wątroby), jako świadczenia realizowanego w ramach programu chemioterapii niestandardowej.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości uważa, że finansowanie gemcytabiny we wnioskowanym wskazaniu nie jest zasadne.</p> <p>W toku przeprowadzonych prac nie odnaleziono dowodów naukowych, które by wskazywały na efektywność kliniczną wnioskowanej terapii w leczeniu raka wątrobowokomórkowego. Dostępne badania II fazy, w których podawano gemcytabinę w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami nie umożliwiają wyciągnięcia jednoznacznych wniosków co do skuteczności i bezpieczeństwa przedmiotowej terapii w ocenianym wskazaniu.</p> <p>Spośród odnalezionych rekomendacji klinicznych jedynie nieliczne wymieniają gemcytabinę jako opcję terapeutyczną w leczeniu raka wątrobowokomórkowego, nie zawierając jednoznacznych wytycznych co do miejsca substancji w standardach postępowania.</p> <p>Według eksperta klinicznego gemcytabina nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym w omawianym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 89/2012 z dn. 15.10.2012 r. oraz</p> <p>Rekomendacja Prezesa RP nr 79/2012 w sprawie zasadności finansowania produktu leczniczego Nexavar (sorafen b), EAN 5909990805594, we wskazaniu leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10: C22.0)</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Rada uważa za niezasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafen b) w ramach uzgodnionego z wnioskodawcą projektu przedmiotowego programu „Leczenie raka wątrobowo komórkowego”. Rada uważa jednocześnie za zasadne finansowanie produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) w ramach istniejącego programu lekowego, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Rada zwraca uwagę, że główną zmianą projektu programu lekowego, w stosunku do programu aktualnie obowiązującego, jest rozszerzenie populacji chorych, którzy mogą kwalifikować się do przedmiotowego leczenia o podgrupę z przerzutami poza wątrobę oraz chorych z rozpoznaniem raka wątrobowo komórkowego ustalonym zgodnie z tzw. kryteriami barcelońskimi (a nie jak obecnie, w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). (...) W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafen b nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czasy przeżycia. Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Rada uważa także, że nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowo komórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (a nie w oparciu o histologiczne lub cytologiczne rozpoznanie raka). (...)”</p>	<p><u>Zalecenia:</u> „Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości, nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Nexavar (sorafenib) tabl. powł., 200 mg 112 tabl., kod EAN 5909990588169 w ramach proponowanego, uzgodnionego z wnioskodawcą programu lekowego: leczenie raka wątrobowokomórkowego (ICD-10 C 22.0), uważając za zasadne finansowanie produktu na dotychczasowych zasadach, pod warunkiem zachowania efektywności kosztowej terapii.”</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> „Wyniki analizy podgrup w przedstawionym przez Wnioskodawcę badaniu SHARP (Llovet 2008) wykazały, że skuteczność sorafenibu w podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę (rozsiew do węzłów chłonnych lub płuc) jest znacząco mniejsza, niż w przypadku zmian nowotworowych ograniczonych do wątroby. W podgrupie chorych z rozsiewem poza wątrobę sorafenib nie wpływa w statystycznie istotny sposób na czas przeżycia.</p> <p>Nie wykazano również poprawy jakości życia w tej podgrupie. Prezes Agencji, w ślad za Stanowiskiem Rady Przejrzystości uważa, iż nie jest zasadne włączenie do programu chorych, u których rozpoznanie raka wątrobowokomórkowego ustalono zgodnie z kryteriami barcelońskimi (w przeciwieństwie do histologicznego lub cytologicznego rozpoznania raka). (...)”</p>


Źródła: <http://www.aotm.gov.pl/>



### 3. Opinie ekspertów

W trakcie prac nad niniejszym raportem AOTM wystąpiła z prośbą o stanowisko do 8 ekspertów. Sześcioro z nich nie przedstawiło stanowiska (brak odpowiedzi, wskazanie innego eksperta).

**Tabela 10. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania oksaliplatyny we wskazaniu: ICD-10: C22.0 - rak komórek wątroby.**

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>„- ostatnio opublikowany przegląd piśmiennictwa oraz analiza prowadzonych badań dotyczących leczenia HCC (800 chorych) w oparciu o oksaliplatynę wskazuje, że chemioterapia w oparciu o oksaliplatynę jest istotną opcją leczenia u pacjentów z zaawansowanym, nieoperacyjnym HCC. Odsetek odpowiedzi oceniono na 16,8%. U pacjentów pochodzących z krajów zachodnich średni PFS wyniósł 4,2 miesiąca, OS 9,3 mies.</p> <p>- największe badanie retrospektywne obejmujące 204 pacjentów – odsetek odpowiedzi 22%, kontrola objawów chorobowych – 76%,</p> <p>- u 8,5% chorych można było po leczeniu z udziałem oksaliplatyny i uzyskanej odpowiedzi na leczenie przeprowadzić radykalną operację,</p> <p>- w przypadku odpowiedzi na GEMOX średnie przeżycie oceniono w badaniu retrospektywnym na 19,9 mies. w porównaniu z 8,5 mies.,</p> <p>- akceptowalny profil toksyczności u pacjentów z marskością wątroby w stadium wydolności A i B wg skali Child,</p> <p>- relatywnie niska cena leku,</p> <p>- możliwość zastosowania po niepowodzeniu leczenia sorafenibem,</p> <p>- opcja terapeutyczna w celu uzyskania możliwości wykonania operacji radykalne HCC (leczenie neoaduwantowe).”</p>	<p>„Brak randomizowanych badań prospektywnych III fazy”</p>	<p>„Jestem za utrzymaniem finansowania. Problem dotyczy trudnej grupy pacjentów, w większości ze współistniejącą marskością w wątroby. Stan wydolności wątroby ogranicza możliwość stosowania chemioterapii. Dostępne publikacje wskazują na akceptowalną toksyczność oksaliplatyny w tej grupie chorych. Z drugiej strony istnieją niewiele możliwości leczenia systemowego raka wątrobowokomórkowego (HCC). Jedynym standardowym preparatem w przypadku zaawansowanego, nieoperacyjnego, nie kwalifikującego się do TACE HCC jest sorafenib. Lek w większości przypadków daje stabilizację nowotworu. W przypadku progresji na sorafenibie, z wydolnością wątroby A lub B w skali Child, chemioterapia z udziałem oksaliplatyny mogłaby być jedną z opcji obok leczenia objawowego.</p> <p>Wydaje się ponadto, że chemioterapia z udziałem oksaliplatyny w grupie chorych którzy na to leczenie odpowiedzą może dać szansę na zmniejszenie guza i możliwość wykonania operacji HCC. Polski program lekowy NFZ leczenia HCC z udziałem sorafenibu nie obejmuje pacjentów z przerzutami odległymi. Ta grupa chorych przy braku przeciwwskazań internistycznych, również mogłaby odnieść korzyść z leczenia z udziałem oksaliplatyny. Za takim stanowiskiem przemawiają ostatnie publikacje, wskazując na wartość chemioterapii z udziałem oksaliplatyny w HCC. Warto podkreślić niskie koszty ww leczenia.”</p>
dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz	<p>Rak wątrobowokomórkowy C22 – poza sorafenibem leczenie choroby zaawansowanej oparte o doksorubicynę jest mało efektywne. Odp. na w/w lek kształtuje się na poziomie &lt;10%. Oksaliplatyna wykazuje efektywność w II-giej linii leczenia po preparatach antyangiogennych, co ma wpływ na dalszy PFS=4,2 msc, OS = 9,3 msc, z uzyskaną odpowiedzią rzędu 16,8%,</p>	<p>Brak argumentów</p>	<p>Chorzy z rakiem wątrobowokomórkowym mają szansę na dłuższe życie dzięki wprowadzeniu do leczenia preparatów antyangiogennych, celowanych jak sorafenib. Chorzy niespełniający kryteriów do w/w leku nie odnoszą korzyści z leku dotychczas stosowanego, tj. doksorubicyny. Inne cytostatyki również nie wykazały tutaj aktywności. Jedynym lekiem jest oksaliplatyna, która zastosowana w II linii leczenia daje wyższą odpowiedź od doksorubicyny, rzędu 16,8% w drugiej linii i ma wpływ zarówno na PFS jak i OS. Daje więc możliwość u chorych w dobrym stanie wydolności, wg WHO&lt;2, na dalsze życie z chorobą.</p>

Źródło: stanowisko eksperta , stanowisko eksperta dr n. med. Emilia Filipczyk-Cisarz

Ekspersi kliniczni, od których otrzymano opinie, stoją na stanowisku, iż należy kontynuować finansowanie leczenia oksaliplatyną u pacjentów rakiem komórek wątroby. Ekspersi zwracają uwagę na potencjalną skuteczność oksaliplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym z odległymi przerzutami oraz u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego.

## 4. Rekomendacje dotyczące technologii wnioskowanej

### 4.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 8 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji towarzystw naukowych oraz innych agencji HTA, dotyczących standardów postępowania w rozpoznaniu rak komórek wątroby (ICD-10 C22.0). W trakcie wyszukiwania użyto słów kluczowych w języku polskim i angielskim: *rak komórek wątroby, rak wątrobowokomórkowy, (hepatocellular carcinoma, hematoma, HCC)*.

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/](http://kce.fgov.be/)];
  - National Guideline Clearinghouse [[www.guideline.gov/](http://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/](http://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/](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/>];
  - American Association for the Study of Liver Diseases [<http://www.aasld.org/>];
  - Polska Unia Onkologii [<http://www.puo.pl/>];
  - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej [[http://ptok.pl/strona\\_glowna](http://ptok.pl/strona_glowna)].

W toku wyszukiwania zidentyfikowano wytyczne 9 instytucji i towarzystw naukowych, poświęcone tematyce leczenia raka komórek wątroby.

Cały proces leczenia jest złożony i zależy od poziomu zaawansowania choroby. Jak wynika z odnalezionych dokumentów, najskuteczniejszym rodzajem terapii wśród chorych na HCC jest leczenie chirurgiczne (w postaci resekcji lub transplantacji wątroby), które jako jedyne może doprowadzić do całkowitego wyleczenia. W leczeniu HCC przydatne są także następujące metody lokalnej ablacji: termiczna ablacja prądem wysokiej częstotliwości (RFA, *radiofrequency ablation*), ablacja laserowa, krioablacja i chemoembolizacja tętnicza (TACE, *transarterial chemoembolization*). Wartość leczenia systemowego, w tym chemioterapii dożylną jest niewielka. W związku z faktem, że niniejszy raport poświęcony jest ocenie świadczenia opieki zdrowotnej w ramach chemioterapii niestandardowej, uznano za właściwe przedstawienie szczegółowych wytycznych dotyczących wyłącznie leczenia pacjentów w zaawansowanych i terminalnych stadiach choroby, gdy inne opcje terapeutyczne zostały wykorzystane.

Szczegółowy opis rekomendacji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Rekomendacje kliniczne dotyczące leczenia pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym w stadium zaawansowanym

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwzględnienie oksaliplatyny w wytycznych
Polska	PTOK, 2013	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leczenie systemowe</b> – niewielka wartość terapeutyczna; stosowane wśród pacjentów niekwalifikujących się do leczenia miejscowego, lub gdy po takim leczeniu nastąpiła u nich progresja choroby. Chemioterapia i radioterapia nie są wskazane                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Sorafenib</b> u chorych z zachowaną dobrą wydolnością wątroby nieznacznie wydłuża czas przeżycia; ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych.</li> <li>○ <b>Dokсорubicyna</b> – powszechne zastosowanie w przeszłości przy braku dowodów naukowych na jej skuteczność</li> <li>○ Wielolekowa CTH – zwiększenie częstości odpowiedzi kosztem większej toksyczności przy jednoczesnym braku poprawy rokowania</li> </ul> </li> <li>• <b>Leczenie objawowe</b> – dla pacjentów ze stopniem C na skali Child-Pugh</li> </ul>	<p><b>TAK</b></p> <p>Zalecanymi schematami przedoperacyjnej oraz pooperacyjnej chemioterapii, w leczeniu przerzutów do wątroby w przebiegu raka jelita grubego, są programy 2-lekowe z udziałem fluorouracylu i oksaliplatyny (np. schemat FOLFOX).</p>
	PTH, 2008	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia systemowa lub przetętnicza chemioterapia nie jest rekomendowana</li> <li>• <b>Sorafenib</b> – wskazany w zaawansowanym stadium HCC (stopień C)</li> <li>• <b>Leczenie objawowe</b> – chorzy z końcowym stadium nowotworu (stopień D)</li> </ul> <p><a href="http://www.pasl.pl/recommendations/index">http://www.pasl.pl/recommendations/index</a></p>	<p><b>NIE</b></p>
Europa	EASL-EORTC, 2011 <sup>1</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – zalecany jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z klasą A w skali Child-Pugh, w stadium C skali barcelońskiej lub w przypadku nieskuteczności terapii lokoreginalnych (stopień rekomendacji 1A)</li> <li>• <b>BSC lub włączenie do badań klinicznych</b> – w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności SRF (brak terapii zalecanej jako druga linia po niepowodzeniu SRF) (stopień rekomendacji 2B)</li> <li>• <b>Opieka paliatywna</b> – pacjenci w stadium D skali barcelońskiej (stopień rekomendacji 2B)</li> </ul> <p><a href="http://www.easl.eu/assets/application/files/d38c7689f123edf_file.pdf">http://www.easl.eu/assets/application/files/d38c7689f123edf_file.pdf</a></p>	<p><b>TAK</b></p> <p>Oksaliplatyna wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego w skojarzeniu z bewacyzumabem lub w monoterapii; brak jednoznacznej rekomendacji.</p>
	ESMO-ESDO, 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> - zalecany jako standardowa terapia systemowa, dla pacjentów z prawidłowo zachowaną funkcją wątroby (stadium C wg BCLC) lub w przypadku choroby średniozaawansowanej, z progresją po TACE (stopień rekomendacji 1A)</li> <li>• <b>BSC lub włączenie do badań klinicznych</b> – zalecane po niepowodzeniu terapią sorafenibem</li> </ul> <p><a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii41.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii41.full.pdf+html</a></p>	<p><b>TAK</b></p> <p>Oksaliplatyną wymieniona została jako opcja w ramach leczenia systemowego w skojarzeniu z gemcytabiną (schemat GEMOX) lub kapecytabiną (schemat XELOX); brak jednoznacznej rekomendacji.</p>
	ESMO, 2010	<p><b>Chemioterapię lub BSC</b> należy rozważyć w przypadku braku możliwości leczenia lokoregionalnego, nie jest jednak zalecana jako terapia standardowa</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> (stopień C wg skali Child-Pugh)</li> <li>• <b>BCS</b> (stopień D wg skali Child-Pugh)</li> </ul> <p><a href="http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v59.full.pdf+html">http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v59.full.pdf+html</a></p>	<p><b>NIE</b></p>

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje	Uwzględnienie oksaliplatyny w wytycznych
Wielka Brytania	BSG, 2002 <sup>2</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Leczenie systemowe</b> za pomocą standardowych substancji powinno być oferowane jedynie w ramach badań klinicznych (poziom dowodów: I; stopień rekomendacji: A)</li> <li>• Substancją wymienioną jako najskuteczniejsza w ramach chemioterapii jest <b>doksorubicyna</b>. Bardziej agresywne schematy mogą powodować zmniejszenie czasu przeżycia</li> </ul> <a href="http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/hcc.pdf">http://www.bsg.org.uk/images/stories/docs/clinical/guidelines/liver/hcc.pdf</a>	NIE
USA	NCCN, 2013	<p>Pacjenci z guzem nieoperacyjnym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – stopień A lub B w skali Child-Pugh,</li> <li>• <b>Chemioterapia w połączeniu z radioterapią</b> – tylko w kontekście badań klinicznych,</li> <li>• <b>Włączenie do badań klinicznych,</b></li> <li>• <b>Leczenie wspomagające,</b></li> <li>• <b>Chemioterapia systemowa lub dotętnicza</b> – w zakresie badań klinicznych.</li> </ul> <p>Pacjenci z przerzutami:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib</b> – stopień A lub B w skali Child-Pugh,</li> <li>• <b>Leczenie wspomagające,</b></li> <li>• <b>Włączenie do badań klinicznych.</b></li> </ul> <a href="http://www.lcgdbzz.org/UpFiles/Article/2013614145852.pdf">http://www.lcgdbzz.org/UpFiles/Article/2013614145852.pdf</a>	NIE
	AASLD, 2011	<p><b>Sorafenib</b> – zalecany w przypadku nieskuteczności lub braku możliwości TACE, transplantacji, resekcji lub ablacji przy zachowaniu funkcji wątroby.</p> <a href="https://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf">https://www.aasld.org/practiceguidelines/Documents/Bookmarked%20Practice%20Guidelines/HCCUpdate2010.pdf</a>	NIE
Australia	AHS, 2014	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sorafenib lub udział w badaniach klinicznych</b> (jeśli są dostępne) – stopień A w skali Child-Pugh</li> <li>• <b>BSC</b> (pacjenci z niewydolnością wątroby) – stopień C w skali Child-Pugh (paliatywna chemioterapia może negatywnie wpływać na stan pacjenta)</li> </ul> <a href="http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf">http://www.albertahealthservices.ca/hp/if-hp-cancer-guide-gi007-hepatocellular-carcinoma.pdf</a>	NIE

<sup>1</sup> Stopnie rekomendacji: 1A – silna rekomendacja oparta na wysokiej jakości dowodach naukowych; 2B – słaba rekomendacja oparta na średniej jakości dowodach naukowych

<sup>2</sup> Poziom dowodów: I – dowody pochodzące z metaanalizy RCT lub z co najmniej jednego RCT; stopień rekomendacji: A – wymaga co najmniej jednego RCT dobrej jakości w przedmiotowym temacie

W trzech odnalezionych rekomendacjach (EASL-EORTC, ESMO-ESDO, PTOK) oksaliplatyna wymieniana jest jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym w skojarzeniu z innymi lekami np. schemat FOLFOX, GEMOX, XELOX.

#### 4.2. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 17 czerwca 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;
- UK Department of Health;
- GMMM–NTS Greater Manchester Medicines Management Group – New Therapies Sub-Group.

W procesie wyszukiwania rekomendacji finansowych nie odnaleziono informacji dotyczących sposobów finansowania oksaliplatyny ze środków publicznych we wskazaniu pozarejestacyjnym: rak komórek wątroby.

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

## 5. Finansowanie ze środków publicznych

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

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną oksaliplatyna są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Leki te są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

W tabeli poniżej przedstawiono informacje dotyczące aktualnych cen produktów leczniczych, zawierających substancję czynną oksaliplatyna, finansowanych ze środków publicznych w ramach katalogu chemioterapii. Finansowane wskazania określają załącznik C.46. do Obwieszczenia MZ (powyższy załącznik znajduje się w Załączniku 9.1 do niniejszego raportu).

**Tabela 12. Zestawienie informacji dotyczących refundacji produktów leczniczych zawierających w składzie substancję czynną oksaliplatyna wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990641437	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990641444	1031.0, Oxaliplatinum	86,4	90,72	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin Hospira, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990686179	1031.0, Oxaliplatinum	162	170,1	170,1	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990798247	1031.0, Oxaliplatinum	43,2	45,36	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990798254	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin Kabi, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990827381	1031.0, Oxaliplatinum	151,2	158,76	158,76	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990084852	1031.0, Oxaliplatinum	37,8	39,69	39,69	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990084869	1031.0, Oxaliplatinum	70,2	73,71	73,71	bezpłatne	0
Oxaliplatin Teva, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol.a 40 ml	5909990683291	1031.0, Oxaliplatinum	140,4	147,42	147,42	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 10 ml (50 mg)	5909990018345	1031.0, Oxaliplatinum	194,4	204,12	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg	1 fiol. a 20 ml (100 mg)	5909990018352	1031.0, Oxaliplatinum	378	396,9	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatin-Ebewe, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 150 mg	1 fiol. a 30 ml (150 mg)	5909990081424	1031.0, Oxaliplatinum	540	567	127,58	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990796151	1031.0, Oxaliplatinum	43,74	45,93	42,53	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990796168	1031.0, Oxaliplatinum	81	85,05	85,05	bezpłatne	0
Oxaliplatinum Accord, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 5 mg/ml	1 fiol. a 40 ml	5909990827206	1031.0, Oxaliplatinum	154,44	162,16	162,16	bezpłatne	0

Źródło: Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (<http://dziennikmz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>)

Tabela 13. Wykaz wniosków oraz zgód NFZ na finansowanie leczenia w ramach chemioterapii niestandardowej opartej o oksaliplatynę.

Rok	Nazwa międzynarodowa	ICD-10	Liczba wniosków	Liczba zgód	Wartość leku dla cyklu – zgoda (PLN)
2013	OXALIPLATINUM	C22.0	1 (1 PESEL)	1 (1 PESEL)	1 102,44

Źródło: korespondencja z NFZ

W przedmiotowym wskazaniu C22.0 terapia oksaliplatyną została sfinansowana u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1102,44 PLN.

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

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące technologii stosowanych obecnie w rozpoznaniu zaklasyfikowanym do kodu ICD-10: C22.0, finansowanych w ramach katalogu chemioterapii. Tabela przedstawia wszystkie dostępne w ramach katalogu chemioterapii opcje terapeutyczne w rozpoznaniu C22.0 zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53).

**Tabela 14. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu określonym kodem ICD-10: C22.0 wg Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)**

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
<b>Carboplatinum</b>	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 5 ml	5909990816156	1005.0, Carboplatinum	18,9	19,85	14,67	bezpłatne	0
	Carbomedac, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg/ml	1 fiol. po 15 ml	5909990816163	1005.0, Carboplatinum	41,9	44	44	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	176	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	14,67	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	44	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	132	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	176	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	14,67	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	44	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	132	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	14,67	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	44	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	176	bezpłatne	0



	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 5 ml	5909990477418	1005.0, Carboplatinum	24,84	26,08	14,67	bezpłatne	0
	Carboplatin Pfizer, roztwór do wstrzykiwań, 10 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990477425	1005.0, Carboplatinum	41,91	44,01	44	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
	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 Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909991069698	1008.0, Cisplatinum	8,96	9,41	9,41	bezpłatne	0
	Cisplatin Actavis, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 1 mg/ml	1 fiol.a 50 ml	5909991069704	1008.0, Cisplatinum	42,12	44,23	44,23	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
Dacarbazinum	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 100 mg	10 fiol.	5909990466924	1012.0, Dacarbazinum	196,73	206,57	162,76	bezpłatne	0
	DACARBAZIN TEVA, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań i infuzji, 200 mg	10 fiol.	5909990467020	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
	Detimedac 100 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 100 mg	10 fiol. po 100 mg	5909991029500	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
	Detimedac 1000 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 1000 mg	1 fiol. po 1000 mg	5909991029807	1012.0, Dacarbazinum	155,03	162,78	162,76	bezpłatne	0
	Detimedac 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 200 mg	10 fiol. po 200 mg	5909991029609	1012.0, Dacarbazinum	310,07	325,57	325,52	bezpłatne	0
	Detimedac 500 mg, proszek do sporządzania roztworu do infuzji, 500 mg	1 fiol. po 500 mg	5909991029708	1012.0, Dacarbazinum	77,5	81,38	81,38	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

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
	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
	Adr blastina R.D., proszek i rozpuszczaln k 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
	Adr blastina R.D., proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg	1 fiol.liof.	5909990235711	1014.1, Doxorubicinum	36,72	38,56	38,56	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
	Caelyx, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 2 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990983018	1014.3, Doxorubicinum liposomanum pegylatum	1836	1927,8	1927,8	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 10 mg	1 fiol. a 5 ml	5909990429011	1014.1, Doxorubicinum	9,01	9,46	9,07	bezpłatne	0
	Doxorubicin - Ebewe, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 50 mg	1 fiol. a 25 ml	5909990429028	1014.1, Doxorubicinum	43,2	45,36	45,36	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
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
Fluorouracilum	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990336258	1018.0, Fluorouracilum	72,36	75,98	75,98	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 1000 mg	1 fiol. a 20 ml	5909990450633	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0
	5 Fluorouracil - Ebewe, roztwór do wstrzykiwań i infuzji, 250 mg	5 amp. a 5 ml	5909990450657	1018.0, Fluorouracilum	18,21	19,12	19,12	bezpłatne	0
	Fluorouracil 1000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 20 ml	5909990477913	1018.0, Fluorouracilum	14,57	15,3	15,3	bezpłatne	0

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
	Fluorouracil 500 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 10 ml	5909990477814	1018.0, Fluorouracilum	7,56	7,94	7,94	bezpłatne	0
	Fluorouracil 5000 medac, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg/ml	1 fiol.a 100 ml	5909990478019	1018.0, Fluorouracilum	72,85	76,49	76,49	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 5 ml	5909990774777	1018.0, Fluorouracilum	3,53	3,71	3,71	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 10 ml	5909990774784	1018.0, Fluorouracilum	7,34	7,71	7,71	bezpłatne	0
	Fluorouracil Accord, roztwór do wstrzykiwań lub infuzji, 50 mg/ml	1 fiol. a 20 ml	5909990774791	1018.0, Fluorouracilum	14,15	14,86	14,86	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
	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 Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 25 ml	5909990911172	1025.0, Irinotecanum	267,84	281,23	281,23	bezpłatne	0
	Irinotecan Fresenius, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 20 mg/ml	1 fiol.a 15 ml	5909990962600	1025.0, Irinotecanum	160,92	168,97	168,97	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

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
	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
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
Temozolomidum	Blastomat, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991034252	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991034283	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991034320	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991034351	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991034382	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
	Blastomat, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991034429	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672158	1080.0, Temozolomidum	218,16	229,07	150,82	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672172	1080.0, Temozolomidum	1090,8	1145,34	754,11	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672196	1080.0, Temozolomidum	2727	2863,35	1885,28	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 0,14 g	5 kaps. (saszet.)	5909990672219	1080.0, Temozolomidum	1527,12	1603,48	1055,75	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990672233	1080.0, Temozolomidum	1963,44	2061,61	1357,4	bezpłatne	0
	Temodal, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (saszet.)	5909990716999	1080.0, Temozolomidum	54,54	57,27	37,71	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	4037353009967	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	4037353009974	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	4037353009981	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	4037353009998	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	4037353010000	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
	Temomedac, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	4037353010017	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909990805082	1080.0, Temozolomidum	27	28,35	28,35	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909990805105	1080.0, Temozolomidum	108	113,4	113,4	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909990805136	1080.0, Temozolomidum	518,4	544,32	544,32	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909990805150	1080.0, Temozolomidum	756	793,8	793,8	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909990805174	1080.0, Temozolomidum	972	1020,6	1020,6	bezpłatne	0
	TEMOSTAD, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909990805198	1080.0, Temozolomidum	1447,2	1519,56	1519,56	bezpłatne	0
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps.	5909991061258	1080.0, Temozolomidum	24,84	26,08	26,08	bezpłatne	0	
Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps.	5909991061265	1080.0, Temozolomidum	99,36	104,33	104,33	bezpłatne	0	

	Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Wysokość dopłaty pacjentów
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps.	5909991061272	1080.0, Temozolomidum	496,8	521,64	521,64	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps.	5909991061289	1080.0, Temozolomidum	695,52	730,3	730,3	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps.	5909991061296	1080.0, Temozolomidum	894,24	938,95	938,95	bezpłatne	0
	Temozolomide Glenmark, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps.	5909991061302	1080.0, Temozolomidum	1242	1304,1	1304,1	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 5 mg	but. (5 szt.)	5909991054687	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 20 mg	but. (5 szt.)	5909991054724	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 100 mg	but. (5 szt.)	5909991054823	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 140 mg	but. (5 szt.)	5909991054922	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 180 mg	but. (5 szt.)	5909991054953	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
	Temozolomide Polpharma, kaps. twarde, 250 mg	but. (5 szt.)	5909991055004	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 5 mg	5 kaps. (but.)	5909990744701	1080.0, Temozolomidum	35,91	37,71	37,71	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 20 mg	5 kaps. (but.)	5909990744725	1080.0, Temozolomidum	143,64	150,82	150,82	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 100 mg	5 kaps. (but.)	5909990744749	1080.0, Temozolomidum	718,2	754,11	754,11	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 140 mg	5 kaps. (but.)	5909990744763	1080.0, Temozolomidum	1005,48	1055,75	1055,75	bezpłatne	0
	Temozolomide Teva, kaps. twarde, 180 mg	5 kaps. (but.)	5909990744787	1080.0, Temozolomidum	1292,76	1357,4	1357,4	bezpłatne	0
Temozolomide Teva, kaps. twarde, 250 mg	5 kaps. (but.)	5909990746057	1080.0, Temozolomidum	1795,5	1885,28	1885,28	bezpłatne	0	
Vinblastini sulfas	Vinblastin-Richter, proszek i rozpuszczaln k 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	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
	Vincristin-Richter, proszek i rozpuszczaln k do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 mg	10 fiol.s.subs. (+ rozp.)	5909990117413	1041.0, Vincristinum	259,2	272,16	272,16	bezpłatne	0
Vinore binum	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 23 kwietnia 2014 r. (<http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2014&act=53>)

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące leczenia pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C22.0 – Rak komórek wątroby w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii przekazane przez NFZ.

Tabela 15. Refundacja substancji czynnych u pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10: C22.0 – Rak komórek wątroby leczonych w ramach programów lekowych i katalogu chemioterapii.

Produkt rozliczeniowy	2012		2013	
	Liczba PESELi	Wartość	Liczba PESELi	Wartość
Chemioterapia				
CALCII FOLINAS - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	33,50	3	294,47
CISPLATINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	349,49	6	540,26
DARBEPOETINUM ALFA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 0.001 MG	1	3 640,10	2	7 212,10
DOXORUBICINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	8	1 484,83	6	933,25
EPOETINUM BETA - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000 J.M.			1	1 373,76
FILGRASTIMUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1000000 J.M.	1	86,77	1	260,31
FLUOROURACILUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	3	58,94	5	216,27
GEMCITABINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	1	95,58	3	410,45
IRINOTECANI HYDROCHLORIDUM TRIHYDRICUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG			1	132,19
MITOMYCINUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	2	57,74		
ONDANSETRONUM - P - POZAJELITOWO (PARENTERAL) - 1 MG	12	119,58	15	60,56
Program lekowy				
SORAFENIB - O - DOUSTNIE (ORAL, PER MOUTH) - 1 MG	95	2 763 556,44	183	5 502 649,99

Źródło: korespondencja z NFZ

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

Nie odnaleziono informacji, aby oksaliplatyna w ocenianym wskazaniu była refundowana w poniższych krajach:

- Australia <http://www.pbs.gov.au/publication/schedule/2014/01/2014-01-01-general-schedule.pdf>
- Nowa Zelandia <http://www.pharmac.govt.nz/2013/12/18/SU.pdf>
- Słowacja [http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page\\_id=410](http://www.sukl.sk/en/servis/search/searching-on-the-database-of-medicinal-products?page_id=410)
- Belgia [http://www.inami.fgov.be/inami\\_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp](http://www.inami.fgov.be/inami_prd/ssp/cns2/pages/SpecialityCns.asp)
- Anglia i Walia [http://www.ppa.org.uk/edt/January\\_2014/mindex.htm](http://www.ppa.org.uk/edt/January_2014/mindex.htm)
- Czechy <http://www.sukl.eu/sukl/list-of-reimbursed-medicinal-products-valid-as-of-1-1-2014>
- Francja [http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm\\_it/index.php?p\\_site=AMELI](http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index.php?p_site=AMELI)

## 6. Wskazanie dowodów naukowych

### 6.1. Analiza kliniczna

#### 6.1.1. Metodologia analizy klinicznej

W celu odnalezienia opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących efektywności klinicznej zastosowania oksaliplatyny u pacjentów z nowotworem wątrobowokomórkowym w dniu 13 maja 2014 r. przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej:

- Medline via PubMed,
- EMBASE via OVID,
- The Cochrane Collaboration.

Dodatkowo przeprowadzono weryfikację bibliografii włączonych do analizy publikacji.

W opracowaniu wykorzystano publikacje z najwyższego dostępnego poziomu dowodów naukowych, do których uzyskano dostęp. Przy wyszukiwaniu uwzględniono tylko publikacje w języku polskim i angielskim. Selekcja publikacji dokonywana była przez dwie osoby na podstawie predefiniowanych kryteriów włączenia i wyłączenia opisanych w tabeli poniżej.

Szczegóły dotyczące przeprowadzonego wyszukiwania znajdują się w rozdziale 9.1 *Strategie wyszukiwania publikacji*.

Tabela 16. Kryteria włączenia i wyłączenia publikacji (opracowanie własne)

Parametry PICOS	Kryterium włączenia	Kryterium wyłączenia
<b>Populacja</b>	chorzy z rozpoznaniem nowotworu wątrobowokomórkowego	Populacja chorych inna niż określona w kryteriach włączenia
<b>Interwencja</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• oksaliplatyna w monoterapii</li><li>• w przypadku nieodnalezienia badań dotyczących monoterapii oksaliplatyną, włączono badania dotyczące terapii skojarzonej z oksaliplatyną</li></ul>	inne niż oksaliplatyna
<b>Komparator</b>	dowolny	nie określono
<b>Punkty końcowe</b>	dowolne dotyczące skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	nie określono
<b>Typ badania</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• metaanalizy, przeglądy systematyczne,</li><li>• w przypadku nieodnalezienia ww. opracowań wtórnych badania eksperymentalne (RCT i nRCT, badania II fazy),</li><li>•</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• badania prospektywne I,</li><li>• badania retrospektywne,</li><li>• przeglądy niesystematyczne,</li><li>• artykuły pogładowe, opinie,</li><li>• badania dotyczące farmakokinetyki, farmakodynamiki, biochemii,</li><li>• badania nieoceniające skuteczności klinicznej i/lub bezpieczeństwa wnioskowanej technologii medycznej,</li><li>• opisy przypadków</li></ul>
<b>Inne</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• publikacje w językach: angielskim, polskim,</li><li>• badania na ludziach</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• publikacje w innych językach niż podane w kryteriach włączenia,</li><li>• badania przeprowadzone na modelach zwierzęcych, <i>in vitro</i> bądź liniach komórkowych,</li><li>• abstrakty konferencyjne</li></ul>

#### 6.1.2. Wyniki analizy klinicznej

##### 6.1.2.1. Opracowania wtórne

W wyniku wyszukiwania nie odnaleziono opracowań wtórnych dotyczących zastosowania oksaliplatyny w monoterapii w populacji pacjentów z nowotworem wątrobowokomórkowym.

W opinii eksperckiej [REDAKTOWANE] wskazała na publikację Petrelli 2014, w której przeprowadzono przegląd systematyczny i metaanalizę badań dotyczących stosowania schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie w leczeniu paliatywnym zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego. Szczegółowy opis przeglądu zamieszczono w tabeli poniżej.



Tabela 17. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną oksaliplatinę w leczeniu raka wątrobowokomórkowego

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
<p>Petrelli 2014</p> <p><u>Źródła finansowania:</u> brak informacji</p>	<p><b>Cel:</b> ocena potencjalnych korzyści płynących z zastosowania schematów chemioterapii opartych na oksaliplatinie u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym nowotworem wątrobowokomórkowym (niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem lub, dla których leczenie to było nieosiągalne)</p> <p><b>Synteza wyników:</b> jakościowa i ilościowa</p> <p><b>Przegląd systematyczny</b> w bazach CENTRAL, PubMed (do października 2013 r.), Web of Science, EMBASE oraz Scopus.</p>	<p><b>Populacja:</b> pacjenci z zaawansowanym/przerzutowym nowotworem wątrobowokomórkowym (niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem lub, dla których leczenie to było nieosiągalne)</p> <p><b>Kryteria włączenia:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- prospektywne lub retrospektywne opisy przypadków, badania kliniczne fazy II lub III,</li> <li>- badania, do których włączono przynajmniej 10 pacjentów z nieleczonym sorafenibem HCC,</li> <li>- interwencja: schematy chemioterapii oparte na oksaliplatinie,</li> <li>- badania w języku angielskim,</li> <li>- raportowanie całkowitej i częściowej odpowiedzi oraz przynajmniej jednego typu danych przeżyciowych,</li> </ul>	<p><b>Włączone badania:</b></p> <p>Do analizy włączono 13 badań, w tym siedem jednoramiennych badań II fazy, jedno badanie III fazy, 3 badania retrospektywne oraz 2 badania prospektywne. Łączna populacja pacjentów, którzy otrzymali chemioterapię opartą na oksaliplatinie obejmowała 800 pacjentów (zakres 19-204 w poszczególnych badaniach). Lekami skojarzonymi w schematach chemioterapii były: gemcytabina (GEM) w 6 badaniach, 5-FU lub kapecytabina (CAPE) w 6 badaniach oraz doksorubicyna w 1 badaniu. Zarówno bewacyzumab, jak i cetuksymab były dodane do chemioterapii w 2 badaniach. Średnia liczba cykli w badaniach wahała się w granicach 2-8,7 (w 2 badaniach nie została określona). Status w skali Child-Pugh A wahał się w granicach 43% do 97%. Choroba przerzutowa występowała od 29% do 100% pacjentów w poszczególnych badaniach.</p> <p><b>Kluczowe wyniki:</b></p> <p><u>Obiektywna odpowiedź na leczenie (ORR) – wyniki metaanalizy 13 badań:</u> ORR = 16,8% (CI: 12,8-21,6%, p=0,000). Heterogeniczność jest umiarkowana. Analiza w podgrupie krajów azjatyckich wykazała zbliżone wyniki ORR = 13,2% (CI: 7,6-22,1%). W analizie podgrupy krajów zachodnich ORR = 19,9% (CI: 15,4-25,2%). Schematy z dodatkiem gemcytabiny wydają się być związane z wyższym wskaźnikiem ORR równym około 20%.</p> <p><u>Mediana i roczne przeżycie wolne od progresji choroby - wyniki metaanalizy 9 badań:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,2 miesiące,</li> <li>• 1-roczne PFS=18% (95% CI, 12,2-25,6%, p=0,000).</li> </ul> <p><u>Całkowite przeżycie - wyniki metaanalizy 12 badań:</u> 9,3 miesiące.</p> <p>1-roczne OS=37,1% (95% CI, 30,1%-44,7%, p=0,001).</p> <p>Wykazano korelację pomiędzy medianą PFS oraz medianą przeżycia całkowitego. W 5 badaniach przeprowadzonych na populacji azjatyckiej poszczególne wskaźniki wynosiły:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana PFS=2,43 msc;</li> <li>• mediana OS=6,47 msc;</li> <li>• 1-roczne PFS=11%;</li> <li>• 1-roczne OS=30,5%.</li> </ul> <p>W 7 badaniach na populacji zachodniej poszczególne wskaźniki</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana PFS=4,5 msc;</li> <li>• mediana OS=11,0 msc;</li> <li>• 1-roczne PFS=22,4%;</li> <li>• 1-roczne OS=42,3%.</li> </ul> <p>Mediany PFS i OS dla schematów opartych na kapecytabinie były równe odpowiednio 3,3 i 6,47 miesiąca oraz dla schematów opartych na oksaliplatinie odpowiednio 4,5 oraz 11 miesięcy.</p> <p><b>Bezpieczeństwo</b></p> <p>Główna toksyczność ostra hematologiczna oraz niehematologiczna:</p> <p>Ciężkie (stopnia 3-4) hematologiczne toksyczności nie występowały często za wyjątkiem neutropenii (0-42%). Anemia i trombocytopenia występowały w poszczególnych badaniach z częstością w zakresie</p>

			<p>odpowiednio 0-12% oraz 0-26,4%, Częściej zdarzenia hematologiczne występowały w schematach gemcytabina+oksaliplatyna. Nudności i wymioty nie występowały często (0-17%). Brak informacji na temat zdarzeń niepożądanych dotyczących wątroby. Neurotoksyczność występowała często (0-24%) i była związana ze stosowaniem oksaliplatyny. Zgony z powodu toksyczności były rzadki i występowały z częstością 0-3,4%.</p> <p><b>Wnioski autorów przeglądu:</b></p> <p>Wyniki przeglądu wskazują, iż chemioterapia oparta na oksaliplatynie stosowana w I linii leczenia wykazuje umiarkowaną aktywność oraz relatywne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaawansowanym HCC niepodlegający dalszemu leczeniu miejscowemu. Analiza wykazała również, iż występują również różnice w aktywności chemioterapii pomiędzy populacjami azjatycką oraz zachodnią. Dodatkowo stwierdzono, iż schematy z oksaliplatyną z dodatkiem gemcytabiny wydają się być związane z lepszymi wynikami PFS w porównaniu do schematów z oksaliplatyną z dodatkiem kapecytabiny.</p>
--	--	--	--

W przeglądzie systematycznym Petrelli 2014 przeanalizowano wyniki 13 badań oceniających potencjalne korzyści płynące z zastosowania schematów chemioterapii opartych na oksaliplatynie u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym nowotworem wątrobowokomórkowym (niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem lub, dla których leczenie to było nieosiągalne). Przedstawiono wyniki wyłącznie dla terapii oksaliplatyną bez porównania z jakąkolwiek technologią alternatywną. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 16,8% (95% CI: 12,8-21,6%), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,2 miesiące, 1-roczone PFS wystąpiło u 18% pacjentów (95% CI, 12,2-25,6%), a 1-roczone przeżycie całkowite wystąpiło u 37,1% (95% CI, 30,1%-44,7%). Zgodnie z wnioskami autorów przeglądu chemioterapia oparta na oksaliplatynie stosowana w I linii leczenia wykazuje umiarkowaną aktywność oraz relatywne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaawansowanym HCC niepodlegający dalszemu leczeniu miejscowemu.

#### **6.1.2.2. Skuteczność (efektywność) kliniczna na podstawie badań pierwotnych**

W wyniku przeglądu odnaleziono jedno badanie kliniczne oceniające skuteczność oksaliplatyny stosowanej w monoterapii u pacjentów z nieoperacyjnym, przerzutowym lub nawracającym rakiem wątrobowokomórkowym - Yen 2008. W poniższej tabeli przedstawiono szczegóły opisu metodyki badania oraz jego wyniki i wnioski autorów.

Tabela 18. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencja	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia	Badana	Typ badania	
<b>Yen 2008</b>  Źródło finansowania: <i>Sanofi-Aventis</i> oraz <i>the Cancer Therapy Evaluation Program of the National Cancer Institute</i>	Pacjenci z mierzalnym, nawracającym, przerzutowym lub nieoperacyjnym HCC, u których zastosowano wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• również pacjenci, u których wcześniej zastosowano radioterapię, chemoembolizację i/lub wstrzyknięcia alkoholu,</li> <li>• pacjenci musieli wykazać progresję choroby w okresie obserwacji przed uczestnictwem w badaniu,</li> <li>• wymagana skala sprawności <math>\geq 70\%</math> w skali Karnofsky'ego,</li> <li>• miano leukocytów <math>\geq 3000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>• miano neutrofilii <math>\geq 1500/\mu\text{l}</math>,</li> <li>• płytki krwi <math>\geq 100\ 000/\mu\text{l}</math>,</li> <li>• całkowita bilirubina <math>&lt; 3,0\text{g/dl}</math>,</li> <li>• AspAT/AlAT <math>\leq 5</math> krotności dopuszczalnej granicy,</li> <li>• kreatynina <math>&lt; 2,0</math> lub klirens kreatyniny <math>\geq 60\text{ml/min}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek <math>&lt; 18</math> r.ż.,</li> <li>• wcześniejsze leczenie oksaliplatyną,</li> <li>• niekontrolowana towarzysząca choroba (w tym aktywne infekcje, symptomatyczna choroba niedokrwienna serca, niestabilna dusznica bolesna, zwłóknienie płuc, choroba śródmiąższowa płuc)</li> </ul>	Oksaliplatyna $100\text{ mg/m}^2$ w dniu 1. i dniu 15. w postaci 2-godzinnej infuzji dożyłnej. Cykl powtarzany co każde 28 dni. Wszyscy pacjenci otrzymali profilaktyczne leczenie antyemetyczne. Modyfikacje i opóźnienia dawki były oparte na toksyczności. Długość trwania leczenia zależała od rozwoju nieakceptowalnej toksyczności, progresji choroby oraz choroby towarzyszącej, która uniemożliwiła dalsze stosowanie leczenia.	-wieloośrodkowe, - otwarte badanie II fazy, - jednoramienne,	Pierwszorzędowe: całkowita odpowiedź guza  Drugorzędowe: -czas trwania odpowiedzi, -czas wolny od progresji (PFS), - ocena toksyczności związanej z leczeniem.
<b>Wyniki</b>						
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Do badania włączono 36 pacjentów (30 mężczyzn oraz 6 kobiet). 8 pacjentów zrezygnowało z leczenia z powodu toksyczności innej niż progresja choroby.</li> <li>• Wszyscy pacjenci zostali wcześniej poddani operacji, lokalnej chemoembolizacji lub leczeniu miejscowemu (ablacja prądem o częstotliwości radiowej).</li> <li>• Wśród 36 pacjentów leczonych oksaliplatyną, 1 pacjent uzyskał częściową odpowiedź (PR) a 16 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby (SD).</li> <li>• U pozostałych 19 pacjentów wystąpiła progresja choroby lub śmierć przed pierwszą planowaną oceną.</li> <li>• 1 pacjent, który otrzymał 9 cykli leczenia wycofał się z powodu neurotoksyczności.</li> <li>• Jeden pacjent zmarł z powodu zapalenia płuc.</li> <li>• Mediana czasu do progresji wyniosła 2 miesiące. Mediana przeżycia wyniosła 6 miesięcy.</li> <li>• 6-cio miesięczne przeżycie osiągnęło 55% pacjentów (95% CI: 41%-74%).</li> <li>• 6-cio miesięczne przeżycie wolne od zdarzeń osiągnęło 11% pacjentów (95% CI: 4%-28%).</li> </ul>						
<b>Wnioski autorów badania</b>						
Oksaliplatyna wykazała korzyści zdrowotne w 47% przypadków, głównie z powodu stabilizacji choroby, jednakże nie z powodu regresji guza. Wyniki wskazują na potrzebę dalszych badań w zakresie stosowania oksaliplatyny w schematach skojarzonych.						

W jednoramiennym badaniu II fazy – Yen 2008 oceniano skuteczność monoterapii oksaliplatyną u pacjentów z mierzalnym, nawracającym, przerzutowym lub nieoperacyjnym HCC, u których zastosowano wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii. Do badania włączono 36 pacjentów. Wśród nich, 1 pacjent uzyskał częściową odpowiedź (PR) a 16 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby (SD). U pozostałych 19 pacjentów wystąpiła progresja choroby lub śmierć przed pierwszą planowaną oceną.

#### Dodatkowe dane dotyczące skuteczności

W poniższej tabeli przedstawiono również opis badania Qin 2013 - badania RCT III fazy porównującego schemat skojarzenia oksaliplatyny z fluorouracylem/leukoworyną vs doksorubicyną jako terapia paliatywna u pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym. Badanie to zostało włączone do opisanego powyżej przeglądu Petrelii 2014, jednakże w tym przeglądzie analizowano jedynie wyniki dla ramienia z oksaliplatyną. Ze względu na to, iż jest to jedyne badanie RCT III fazy porównujące schemat z oksaliplatyną z komparatorem, w poniższej tabeli przedstawiono jego opis i wyniki

Tabela 19. Charakterystyka badania Qin 2013

Badanie	Populacja	Kryteria		Interwencje	Metodyka	Oceniane punkty końcowe
		Włączenia	Wykluczenia		Typ badania	
<p><b>Qin 2013 - badanie o akronimie EACH</b></p> <p>źródło finansowania: grant naukowy Sanofi-Aventis</p>	<p>Chemioterapia paliatywna u pacjentów z zaawansowanym rakiem komórek wątroby.</p> <p>FOLFOX4 vs DOX</p>	<p>wiek 18-75 r.ż., histologicznie, cytologicznie lub klinicznie zdiagnozowany nieoperacyjny HCC, klinicznie zdiagnozowani pacjenci muszą mieć: dowód przebytych HBV lub HCV z marskością wątroby, poziom <math>\alpha \geq 400 \mu\text{g/l}</math>, morfologiczne dowody guza unaczynionego wątroby. co najmniej jedna mierzalna zmiana wg kryteriów RECIST (zmiany, które zostały wcześniej poddane terapii interwencyjnej lub lokalnej nie jest uznawany za zmianę mierzalną), wcześniejsze leczenie chemioterapeutykami lub roślinnymi lekami przeciwnowotworowymi musi być zakończone <math>\geq 4</math> tygodniach przed randomizacją. Wcześniejsza chemioterapia adjuwantowa powinna być zakończona <math>&gt; 12</math> miesięcy przed randomizacją, sprawność wg skali Karnofsky'ego <math>\geq 70</math>, oczekiwana długość życia <math>\geq 3</math> miesiące, choroba wg BCLC (Barcelona Clinic liver cancer) stopień B lub C, stopień wg skali Child-Pugh A lub B, neutrofile <math>\geq 1,5 * 10^9/\text{l}</math>, płytki krwi <math>\geq 75 * 10^9/\text{l}</math>, AST lub ALT, 2,5-krotności górnej granicy normy, całkowita bilirubina <math>&lt; 1,5</math>-krotności górnej granicy normy, Międzynarodowy współczynnik znormalizowany <math>&lt; 1,5</math>, frakcja wyrzutowa lewej komory <math>\geq</math> dolnej granicy lub wartości normalnej dla instytucji, pacjenci z AST lub ALT, <math>&lt; 5</math>-krotności górnej granicy normy mogli być rekrutowani jeżeli całkowita bilirubina była w normie, pisemna zgoda na udział w badaniu.</p>	<p>udokumentowana alergia na leki zawierające platynę lub na inne leki, wcześniejsze leczenie oksaliplatyną lub doksorubicyną, za wyjątkiem terapii adjuwantowej <math>&gt; 12</math> miesięcy przed randomizacją, wcześniejszy przeszczep wątroby, towarzyszące stosowanie innych terapii przeciwnowotworowych, włączając interferon alfa oraz roślinne leki przeciwnowotworowe, przerzuty do centralnego systemu nerwowego, inne poważne choroby.</p>	<p>badana: FOLFOX (OXA 85 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w dniu 1., leukoworyna 200 mg/m<sup>2</sup> dożylnie w godzinach 0-2 w dniach 1. i 2. oraz fluorouracyl 400mg/m<sup>2</sup> we wlewie dożylnym w 2. godzinie, następnie 600 mg/m<sup>2</sup> po 22. godzinie w dniu 1. i 2. - cykl trwa 2 tygodnie), doksorubicyna 50 mg/m<sup>2</sup> dożylnie, co 3 tygodnie, leczenie było kontynuowane do progresji choroby, nietolerancji toksyczności lub kwalifikowania się do operacyjnego usunięcia guza.</p> <p>Populacja N=371 FOLFOX4 = 184 DOX=187</p>	<p>Otwarte badanie randomizowane III fazy, prospektywne, wieloośrodkowe (38 ośrodkówChiny, Tajwan, Korea, Tajlandia), randomizacja centralna.</p>	<p>pierwszorzędowy: OS (całkowite przeżycie) dla populacji ITT, drugorzędowe: PFS, RR, wskaźnik wtórnych resekcji, wskaźnik kontroli choroby, bezpieczeństwo.</p>

W badaniu Qin 2013 14 pacjentów nie otrzymało leczenia i zostało wykluczonych z analizy bezpieczeństwa. W badaniu podano średnio 4 cykle FOLFOX4 (1-18) oraz 2 cykle DOX (1-14).

W badaniu Qin 2013 wykazano istotną statystycznie przewagę na korzyść FOLFOX4 dla całkowitego przeżycia w porównaniu do DOX odnośnie mediany dla pierwszego i drugiego przejściowego okresu obserwacji oraz dla okresu *follow-up*. Wykazano również nieistotną statystycznie przewagę FOLFOX4 vs DOX odnośnie mediany przeżycia całkowitego dla populacji ITT w głównym okresie obserwacji.

OS (całkowite przeżycie):

- mediana dla pierwszego przejściowego okresu obserwacji: HR = **0,56 (95% CI: 0,35;0,89), p=0,01**;
- mediana dla drugiego przejściowego okresu obserwacji: HR = **0,69 (95% CI: 0,05;0,94), p=0,02**;
- mediana dla populacji ITT w głównym okresie obserwacji: HR = 0,80 (95% CI: 0,63;1,02), p=0,07;
- mediana dla okresu *follow-up*: **HR = 0,79 (95% CI: 0,63; 0,99), p=0,04**.

PFS (przeżycie wolne od progresji):

- mediana PFS dla populacji ITT w głównym okresie obserwacji:
  - dla FOLFOX4 = 2,93 msc (95% CI:2,43-3,53);
  - dla DOX = 1,77 msc (95% CI: 1,63-2,30);
  - FOLFOX4 vs DOX: HR = 0,62 (95% CI: 0,49-0,79), p<0,001;
- mediana PFS dla populacji ITT w głównym okresie obserwacji FOLFOX4 vs DOX: HR = 0,68 (95% CI: 0,54-0,85), p<0,001.

Tabela 20. Wyniki badań Qin 2013 dotyczące skuteczności dla porównania FOLFOX4 vs DOX

Punkt końcowy	Analiza główna					Analiza <i>follow-up</i>				
	FOLFOX4 (N=184)		DOX (N=187)		p	FOLFOX4 (N=184)		DOX (N=187)		p
	n	% (CI 95%)	n	% (CI 95%)		n	% (CI 95%)	n	% (CI 95%)	
RR (częściowa odpowiedź)	15	8,15 (4,63-13,09)	5	2,67 (0,87-6,13)	0,02	16	8,70 (5,05-13,74)	5	2,67 (0,36-6,13)	0,01
DCR (wskaźniki kontroli choroby)	96	52,17 (45,78-60,64)	59	31,55 (25,96-39,84)	<0,001	98	53,26	61	32,62	<0,001
CR (odpowiedź całkowita)	0	0,00	0	0,00	-	0	0,00	0	0,00	-
PR (częściowa odpowiedź)	15	8,15	5	2,67	-	16	8,70	5	2,67	-
SD (stabilizacja choroby)	81	44,02	54	28,88	-	82	44,57	56	29,95	-
PD (progresja choroby)	54	29,35	76	40,64	-	54	19,35	76	40,64	-
NE (not evaluable)	34	18,48	52	27,81	-	32	17,39	50	26,74	-

W badaniu Qin 2013 wykazano również istotną statystycznie przewagę FOLFOX4 vs DOX odnośnie:

- częściowej odpowiedzi (zarówno w analizie głównej jak i *follow-up*),
- wskaźnika kontroli choroby (zarówno w analizie głównej jak i *follow-up*).

### 6.1.2.3. Bezpieczeństwo

Bezpieczeństwo stosowania oksaliplatyny w monoterapii zostało ocenione w badaniu Yen 2008. Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Charakterystyka badań włączonych do analizy klinicznej

Punkt końcowy	Liczba pacjentów N=36
<b>Toksyczność 4 stopnia</b>	
Oslabienie mięśni (ogólna lub specyficzna, nie związana z neuropatią)	1
Podwyższony poziom transaminaz	1
<b>Toksyczność 3 stopnia</b>	
AST, SGOT	7
Zmęczenie	4
Podwyższony poziom fosfatazy zasadowej	3
Hiponatremia	2
Neutropenia	2
Hiperbilirubinemia	2
Hypoa buminemia	1
Hiperglikemia	1
ALT, SGPT	1
Ból	1
Anoreksja	1
Odwodnienie	1
Anemia	1
Mdłości	1
Neuropatia	1
Wymioty	1
Hipokaliemia	1
Oslabienie mięśni	1

Według autorów publikacji Yen 2008 oksaliplatyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były następujące zdarzenia stopnia 3: podwyższony poziom transaminaz (7 pacjentów), zmęczenie (4 pacjentów) oraz podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (3 pacjentów). Innymi, rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in.: hiponatremia, neutropenia oraz hiperbilirubinemia.

Poniżej przedstawiono wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania Qin 2013 - FOLFOX4 vs DOX

Tabela 22. Wyniki badań Qin 2013 dotyczące bezpieczeństwa dla porównania FOLFOX4 vs DOX

Podsumowanie zdarzeń niepożądanych	FOLFOX4 (N=183)		DOX (N=174)		p
	L. pacj.	%	L. pacj.	%	
Jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane - AEs	173	94,54	159	91,38	0,24
Zdarzenia niepożądane AE ≥ 3 stopnia	102	55,74	79	45,40	0,05
Jakiegokolwiek SAE (ciężkie zdarzenia niepożądane)	34	18,58	27	15,52	0,44
Zgony z powodu SAE (ciężkich zdarzeń niepożądanych)	11	6,01	9	5,17	0,73
Rezygnacje z leczenia	42	22,95	30	17,24	0,18

Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy FOLFOX4 vs DOX odnośnie żadnego z punktów końcowych dotyczących bezpieczeństwa: jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych ≥ 3 stopnia, jakiegokolwiek ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz rezygnacji z leczenia. Należy zwrócić jednakże uwagę, iż w przypadku wszystkich punktów końcowych, zdarzenia występowały częściej w grupie FOLFOX4 vs DOX.

Tabela 23. Wyniki badań Qin 2013 dotyczące bezpieczeństwa dla porównania FOLFOX4 vs DOX

Punkt końcowy	Wszystkie z AEs				AE ≥ 3 stopnia			
	FOLFOX4 (N=183)		DOX (N=174)		FOLFOX4 (N=183)		DOX (N=174)	
	L. pacj.	%	L. pacj.	%	L. pacj.	%	L. pacj.	%
Neutropenia	126	68,85	87	50,00	56	30,60	40	22,99
Leukocytopenia	108	59,02	70	40,23	16	8,74	17	9,78
Trombocytopenia	111	60,66	51	29,31	14	7,65	11	6,32
Anemia	79	43,17	79	45,40	9	4,91	14	8,04
Nudności	75	40,98	48	27,59	0	0,00	0	0,00
AST	58	31,69	50	28,74	22	11,96	21	12,07
Anoreksja	49	26,78	36	20,69	2	1,09	0	0,00
Wymioty	41	22,40	29	16,67	2	1,09	0	0,00
ALT	40	21,86	32	18,39	7	3,82	6	3,45
Bilirubina	37	20,22	27	15,52	7	3,82	9	5,17
Zmęczenie	32	17,49	17	9,77	2	1,09	1	0,57
Biegunka	29	15,85	18	10,34	4	2,17	3	1,72
Neuropatia sensoryczna	28	13,50	1	0,57	1	0,54	0	0,00
Łysienie	15	8,20	76	43,68	1	0,54	9	5,17
Alergia	8	4,37	1	0,57	2	1,09	0	0,00
Gorączka neutropeniczna	7	3,82	6	3,44	3	1,63	6	3,44

Do najczęściej występujących zdarzeń niepożądanych w grupie FOLFOX4 należały m.in.: zdarzenia niepożądane hematologiczne (neutropenia, leukocytopenia, trombocytopenia, anemia) oraz nudności, podwyższony poziom AST, anoreksja, wymioty.

#### 6.1.2.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL w wyniku leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym są: były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, małopłytkowość) oraz zaburzenia neurologiczne (ciężka i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa).

Do bardzo często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/10$ ) w wyniku leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym należą: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych, zwiększenie aktywności fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie aktywności dehydrogenazy mleczanowej we krwi, zwiększenie masy ciała (leczenie uzupełniające), niedokrwistość, neutropenia, małopłytkowość, leukopenia, limfopenia, obwodowa neuropatia czuciowa, zaburzenia czucia, zaburzenia smaku, ból głowy, duszność, kaszel, krwawienie z nosa, nudności, biegunka, wymioty, zapalenie błony śluzowej jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych, ból brzucha, zaparcie, zaburzenia skóry, łysienie, ból pleców, jadłowstręt, hiperglikemia, hipokaliemia, hipernatremia, zakażenie, zmęczenie, gorączka, osłabienie, ból, reakcja w miejscu wstrzyknięcia, alergia i (lub) reakcje alergiczne.

Do często występujących działań niepożądanych ( $\geq 1/100, < 1/10$ ) w wyniku leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym należą: zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zmniejszenie masy ciała (leczenie raka z przerzutami), gorączka neutropeniczna, zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, zapalenie nerwów ruchowych, odczyn oponowy, zapalenie spojówek, zaburzenia widzenia, czkawka, zator tętnicy płucnej, niestrawność, refluks żołądkowo-przełykowy, krwotok z żołądka i jelit, krwotok z odbytnicy, krwiomocz, bolesne, utrudnione oddawanie moczu, zaburzenia częstości oddawania moczu, złuszczenie skóry (np. zespół dłoniowo-podeszwy), wysypka z rumieniem, wysypka, nasilone pocenie się, zaburzenia w obrębie paznokci, ból stawów, ból kości, odwodnienie, zapalenie błony śluzowej nosa, zakażenie górnych dróg oddechowych, posocznica neutropeniczna, krwotok, nagłe zaczerwienienie twarzy, zakrzepica żył głębokich, nadciśnienie, depresja, bezsenność.



Źródło: ChPL Eloxatin

## URPL, EMA, FDA

Na stronie FDA podano następujące informacje o bezpieczeństwie stosowania oksaliplatyny:

- w sierpniu 2012 r. zmieniono amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Oxalipatin (oksalipłatyna) w zakresie **ostrzeżeń o występowaniu: reakcji alergicznych**, które są zazwyczaj leczone standardowo epinefryną, kortykosteroidami, terapią przeciwhistaminową i wymagają przerwania leczenia (podanie leku jest przeciwwskazane u tych pacjentów) **oraz toksyczności neurologicznej** (zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii), która była obserwowana w badaniach klinicznych (<0,1%) oraz po wprowadzeniu leku do obrotu

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm316345.htm> data dostępu: 23.06.2014 r.

- w lipcu 2012 r. zaktualizowano amerykańską ulotkę rejestracyjną dla leku: Eloxatin (oksalipłatyna) w ramach czego dodano do działań niepożądanych: **skurcze krtani** jako reakcje związane z wlewem/nadwrażliwością, obserwowane w badaniach postmarketingowych, a do ostrzeżeń **reakcje alergiczne oraz zespół odwracalnej tylnej leukoencefalopatii**, obejmujące ból głowy, zmiany psychiczne, drgawki, zaburzenia widzenia z rozmyciem do ślepoty, związane z lub bez nadciśnienia. Dodano także informacje o jego zastosowaniu w grupie pacjentów z niewydolnością nerek, że ekspozycja niezwiązanej platyny w ultrafiltracji w osoczu ma tendencję do wzrostu, w związku z czym należy ostrożnie i ściśle monitorować jego podawanie. Natomiast u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek dawka początkowa powinna być zmniejszona.

Źródło: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm287508.htm> data dostępu: 23.06.2014 r.

## 6.2. Analiza ekonomiczna – stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ze względu na brak danych umożliwiających przeprowadzenie wiarygodnej analizy ekonomicznej odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

Obecnie oksaliplatyna jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii standardowej we wskazaniach określonych w załączniku C.46 do Obwieszczenia MZ (patrz rozdział 5.1 „Aktualny stan finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce” – Tabela 12). Wszystkie produkty lecznicze zawierające w składzie oksaliplatynę znajdują się jednej grupie limitowej - 1031.0, Oxaliplatinum. W związku z tym, zasadne wydaje się, aby cena opakowania produktów leczniczych zawierających substancję czynną oksaliplatynę stosowanych w ramach Programu leczenia w ramach świadczenia chemioterapii niestandardowej, nie była wyższa od odpowiedniego 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 szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej oraz danych dotyczących polskiej praktyki klinicznej przy realizacji ww. świadczenia w ocenianych wskazaniach (brak informacji o liczbie cykli leczenia dla każdego pacjenta, brak informacji o wielkości i częstotliwości przyjmowanych substancji czynnych dla poszczególnych rozpoznań wg ICD-10) odstąpiono od wykonania analizy.

W rozdziale 5.1 *Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce* przedstawiono informacje dotyczące liczby pacjentów stosujących chemioterapię niestandardową w ocenianym wskazaniu oraz aktualnych kosztów jakie ponosi NFZ na refundację analizowanej substancji czynnej.

## 7. Podsumowanie

### 7.1. Przesłanki finansowania podane w stanowiskach eksperckich

Eksperti kliniczni, od których otrzymano opinie, stoją na stanowisku, iż należy kontynuować finansowanie leczenia oksaliplatyną u pacjentów rakiem komórek wątroby. Eksperti zwracają uwagę na potencjalną skuteczność oksaliplatyny w leczeniu pacjentów z zaawansowanym rakiem wątrobowokomórkowym z odległymi przerzutami oraz u pacjentów niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem w ramach obecnie obowiązującego programu lekowego.

### 7.2. Kluczowe informacje i wnioski z raportu

#### Problem decyzyjny

Problem decyzyjny: zlecenie dotyczy przygotowania rekomendacji Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych w sprawie usunięcia świadczenia opieki zdrowotnej z wykazu świadczeń gwarantowanych, realizowanych w ramach programu leczenia chemioterapii niestandardowej: oksaliplatyna w rozpoznaniu zakwalifikowanym do kodu ICD-10: C22.0 nowotwór komórek wątroby.

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

#### Problem zdrowotny

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, ang. hepatocellular carcinoma, hepatoma), wywodzący się z komórek hepatocytów, stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. HCC oraz wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych (CCC, ang. cholangiocarcinoma), chociaż różnią się pod wieloma względami, to jednak w oficjalnych klasyfikacjach chorób zaliczane są do jednej grupy i mają wspólną nazwę „pierwotny rak wątroby”. Rzadko występującą postacią HCC jest rak włóknisto-blaszkowy (FLC, ang. fibrolamellar carcinoma), który dotyczy młodych osób (20–30 lat); chorobę rozpoznaje się często przypadkowo, a w chwili rozpoznania nowotwór osiąga zwykle duże rozmiary (średnica > 10 cm).

Rak wątrobowokomórkowy (HCC, hepatocellular carcinoma) stanowi 80–90% pierwotnych nowotworów wątroby. Zajmuje 5. miejsce pod względem częstości występowania na świecie i jest 3. przyczyną zgonów z powodu nowotworów.

#### Alternatywne technologie medyczne

Przegląd literatury fachowej oraz analiza badań zidentyfikowanych podczas przeglądu medycznych baz danych sugerują, że w polskiej praktyce klinicznej oksaliplatyna nie jest stosowana w postępowaniu terapeutycznym raka komórek wątroby. Ww. źródła podają, że w leczeniu systemowym HCC najczęściej stosowanymi chemioterapeutykami są sorafenib oraz dokсорubicyna. Niemniej jednak, brak jest dowodów naukowych (badań zarówno III jak i II fazy) dostarczających bezpośredniego porównania monoterapii oksaliplatyną z aktywnym komparatorem.

Powyższe argumenty wskazują, że zdefiniowanie właściwego komparatora dla oksaliplatyny w leczeniu chorych na HCC jest niemożliwe.

Poza tym, 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.

#### Skuteczność kliniczna

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego do analizy włączono publikację 1 badania jednoramiennego II fazy – Yen 2008 oceniającego skuteczność monoterapii oksaliplatyną u pacjentów z mierzalnym, nawracającym, przerzutowym lub nieoperacyjnym HCC, u których zastosowano wcześniej nie więcej niż dwa schematy chemioterapii. Do badania włączono 36 pacjentów. Wśród nich, 1 pacjent uzyskał częściową odpowiedź (PR) a 16 pacjentów osiągnęło stabilizację choroby (SD). U pozostałych 19 pacjentów wystąpiła progresja choroby lub śmierć przed pierwszą planowaną oceną. Mediana czasu do progresji wyniosła 2 miesiące. Mediana przeżycia wyniosła 6 miesięcy.

Do analizy włączono również przegląd systematyczny Petrelli 2014, w którym przeanalizowano wyniki 13 badań oceniających potencjalne korzyści płynące z zastosowania schematów chemioterapii opartych na

oksaliplatynie u pacjentów z zaawansowanym/przerzutowym nowotworem wątrobowokomórkowym (niekwalifikujących się do leczenia sorafenibem lub, dla których leczenie to było nieosiągalne). Przedstawiono wyniki wyłącznie dla terapii oksaliplatyną bez porównania z jakąkolwiek technologią alterantywną. Obiektywna odpowiedź na leczenie wystąpiła u 16,8% (95% CI: 12,8-21,6%), mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,2 miesiące, 1-roczone PFS wystąpiło u 18% pacjentów (95% CI, 12,2-25,6%), a 1-roczone przeżycie całkowite wystąpiło u 37,1% (95% CI, 30,1%-44,7%). Zgodnie z wnioskami autorów przegląd chemioterapia oparta na oksaliplatynie stosowana w I linii leczenia wykazuje umiarkowaną aktywność oraz relatywne bezpieczeństwo stosowania u pacjentów z zaawansowanym HCC niepodlegający dalszemu leczeniu miejscowemu.

### **Bezpieczeństwo stosowania**

Według autorów publikacji Yen 2008 oksaliplatyna jest dobrze tolerowana przez pacjentów. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były następujące zdarzenia stopnia 3: podwyższony poziom transaminaz (7 pacjentów), zmęczenie (4 pacjentów) oraz podwyższony poziom fosfatazy zasadowej (3 pacjentów). Innymi, rzadziej występującymi zdarzeniami niepożądanymi były m.in.: hiponatremia, neutropenia oraz hieprbilirubinemia.

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi wymienionymi w ChPL w wyniku leczenia oksaliplatyną w skojarzeniu z 5-fluorouracylem i kwasem folinowym są: były zaburzenia żołądka i jelit (biegunka, nudności, wymioty i zapalenie błon śluzowych), zaburzenia hematologiczne (neutropenia, **małopłytkowość**) oraz zaburzenia neurologiczne (**ciężka i zależna od kumulacji dawki obwodowa neuropatia czuciowa**).

### **Rekomendacje kliniczne i finansowe**

W trzech odnalezionych rekomendacjach (EASL-EORTC, ESMO-ESDO, PTOK) oksaliplatyna wymieniana jest jako opcja terapeutyczna w leczeniu systemowym w skojarzeniu z innymi lekami np. schemat FOLFOX, GEMOX, XELOX.

Nie odnaleziono rekomendacji refundacyjnych dla oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu.

### **Status i warunki finansowania w Polsce i w innych krajach**

Zgodnie z Obwieszczeniem MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 maja 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53), produkty lecznicze zawierające w swym składzie substancję czynną oksaliplatyna są obecnie finansowane ze środków publicznych w Polsce w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym. Leki te są dostępne dla pacjenta bezpłatnie.

Zgodnie z danymi przekazanymi przez NFZ w przedmiotowym wskazaniu C22.0 terapia oksaliplatyną została sfinansowana u 1 pacjenta w roku 2013 (w 2012 r. brak wniosków i zgód) na łączną kwotę 1102,44 PLN.

Brak informacji na temat finansowania oksaliplatyny w ocenianym wskazaniu w innych krajach.

## 8. Piśmiennictwo

- ChPL Eloxatin** Charakterystyka Produktu Leczniczego Eloxatin
- ChPL Oxaliplatinum Accord** Charakterystyka Produktu Leczniczego Oxaliplatinum Accord
- KRN** <http://epid.coi.waw.pl/krn/> (dostęp 26.06.2014 r.)
- Krzakowski 2009** Krzakowski M, Zieniewicz K, Habiór A., Rak wątrobowo komórkowy – rozpoznanie i leczenie, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 4: 125–140
- Obwieszczenie MZ** Obwieszczenie MZ z dnia 23 kwietnia 2014 r. (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)
- Petrelli 2014** Petrelli F, et al., Oxaliplatin-based Chemotherapy: A New Option in Advanced Hepatocellular Carcinoma. A Systematic Review and Pooled Analysis, *Clinical Oncology* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clon.2014.04.031>
- Potemski 2009** Potemski P, Leczenie ukierunkowane molekularnie sorafenibem chorych na raka wątrobowokomórkowego. Nareszcie przełom czy może dopiero początek długiej drogi?, *Onkol. Prak. Klin.* 2009; 5, 6: 229–236
- PTOK 2013** Herman R., Pierwotne nowotwory wątroby. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2011 r., tom I, *Via Medica*, Gdańsk 2011, str. 161-169
- Qin 2013** Qin,S., Bai,Y., Lim,H.Y., Thongprasert,S., Chao,Y., Fan,J., Yang,T.S., Bhudhisawasdi,V., Kang,W.K., Zhou,Y., Lee,J.H., and Sun,Y. (2013): Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *Journal of Clinical Oncology*, 31:3501-3508
- Szurowska 2011** Szurowska E., Nowicki T., Studniarek M., Diagnostyka obrazowa raka pierwotnego wątroby, *Onkol. Prak. Klin.* 2011; 7, 2: 73–83
- Yen 2008** Yen,Y.L. (2008): Phase II study of oxaliplatin in patients with unresectable, metastatic, or recurrent hepatocellular cancer a California cancer consortium trial. *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*, 31:317-322.

## 9. Załączniki

### 9.1. Załącznik C.46. do Obwieszczenia MZ

Tabela 24. Załącznik C.46. do Obwieszczenia MZ (DZ. URZ. Min. Zdr. 2014.53)

L.p.	Kod ICD-10	Nazwa ICD-10
1.	C16	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ŻOŁĄDKA
2.	C16.0	WPUST
3.	C16.1	DNO ŻOŁĄDKA
4.	C16.2	TRZON ŻOŁĄDKA
5.	C16.3	UJŚCIE ODŹWIERNIKA
6.	C16.4	ODŹWIERNIK
7.	C16.5	KRZYWIZNA MNIEJSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
8.	C16.6	KRZYWIZNA WIĘKSZA ŻOŁĄDKA, NIEOKREŚLONA
9.	C16.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ŻOŁĄDKA
10.	C16.9	ŻOŁĄDEK, NIEOKREŚLONY
11.	C17	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA CIENKIEGO
12.	C17.0	DWUNASTNICA
13.	C17.1	JELITO CZCZE
14.	C17.2	JELITO KRĘTE
15.	C17.3	UCHYLEK MECKELA
16.	C17.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE JELITA CIENKIEGO
17.	C17.9	JELITO CIENKIE, NIEOKREŚLONE
18.	C18	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JELITA GRUBEGO
19.	C18.0	JELITO ŚLEPE
20.	C18.1	WYROSTEK ROBACZKOWY
21.	C18.2	OKRĘŻNICA WSTĘPUJĄCA
22.	C18.3	ZGIĘCIE WĄTROBOWE
23.	C18.4	OKRĘŻNICA POPRZECZNA
24.	C18.5	ZGIĘCIE ŚLEDZIONOWE
25.	C18.6	OKRĘŻNICA ZSTĘPUJĄCA
26.	C18.7	ESICA
27.	C18.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE OKRĘŻNICY
28.	C18.9	OKRĘŻNICA, NIEOKREŚLONA
29.	C19	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ZGIĘCIA ESICZO-ODBYTNICZEGO
30.	C20	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTNICY
31.	C21	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY ODBYTU I KANAŁU ODBYTU
32.	C21.0	ODBYT, NIEOKREŚLONY
33.	C21.1	KANAŁ ODBYTU
34.	C21.2	STREFA KŁOAKOGENNA
35.	C21.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE ODBYTU I KANAŁU ODBYTU
36.	C25	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY TRZUSTKI
37.	C25.0	GŁOWA TRZUSTKI
38.	C25.1	TRZON TRZUSTKI
39.	C25.2	OGON TRZUSTKI
40.	C25.3	PRZEWÓD TRZUSTKOWY

41.	C25.4	CZĘŚĆ WEWNĄTRZWYDZIELNICZA TRZUSTKI
42.	C25.7	INNA CZĘŚĆ TRZUSTKI
43.	C25.8	ZMIANA PRZEKRACZAJĄCA GRANICE TRZUSTKI
44.	C25.9	TRZUSTKA, NIEOKREŚLONA
45.	C62	NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY JĄDRA
46.	C62.0	JĄDRO NIEZSTĄPIONE
47.	C62.1	JĄDRO ZSTĄPIONE
48.	C62.9	JĄDRO, NIEOKREŚLONE

## 9.2. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 25. Starategia wyszukiwania w bazie MEDLINE via PubMed 13.05.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
#1	Search "oxaliplatin" [Supplementary Concept]	3654
#2	Search oxaliplatin* OR eloxatin	6263
#3	Search #1 OR #2	6263
#4	Search "Carcinoma, Hepatocellular"[Mesh]	57317
#5	Search "hepatocellular carcinoma" OR "hepatocellular cancer" OR "hepatocellular neoplasm" OR "hepatocellular tumor"	72523
#6	Search "liver carcinoma" OR "liver cancer" OR "liver neoplasm" OR "liver tumor"	15544
#7	Search #5 OR #6	81541
#8	Search #4 OR #7	81541
#9	Search #3 AND #8	118

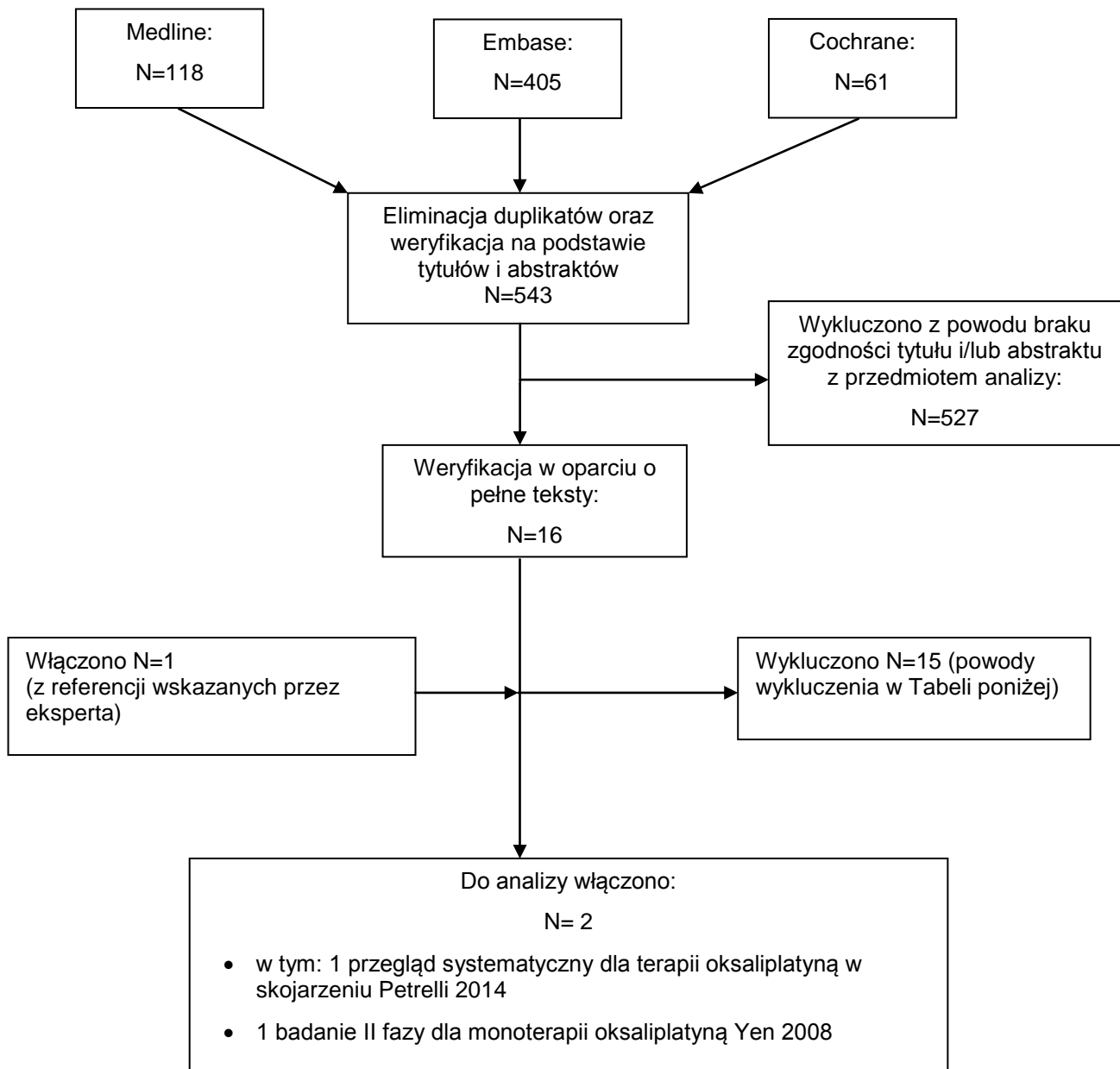
Tabela 26. Starategia wyszukiwania w bazie EMBASE via Ovid 14.05.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
1	oxaliplatin/ or oxaliplatin.mp.	21395
2	(oxaliplatin* or eloxatin).af.	21437
3	1 or 2	21437
4	liver cell carcinoma/	78307
5	("hepatocellular carcinoma" or "hepatocellular cancer" or "hepatocellular neoplasm" or "hepatocellular tumor" or "liver carcinoma" or "liver cancer" or "liver neoplasm" or "liver tumor").af.	104823
6	4 or 5	122491
7	3 and 6	1292
8	limit 7 to (human and embase)	1114
9	limit 8 to (meta analysis or "systematic review")	39
10	limit 8 to (clinical trial or randomized controlled trial or phase 1 clinical trial or phase 2 clinical trial or phase 3 clinical trial or phase 4 clinical trial)	393
11	9 or 10	405

Tabela 27. Starategia wyszukiwania w bazie Cochrane Collaboration 13.05.2014 r.

L.P.	Zapytanie	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Liver Neoplasms] explode all trees	2058
#2	"hepatocellular carcinoma" or "hepatocellular cancer" or "hepatocellular neoplasm" or "hepatocellular tumor" or "liver carcinoma" or "liver cancer" or "liver neoplasm" or "liver tumor"	2221
#3	#1 or #2	3186
#4	oxaliplatin* or eloxatin	961
#5	#3 and #4	61

### 9.3. Schemat PRISMA – etapy selekcji badań



### 9.4. Badania wykluczone

Tabela 28. Lista badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z powodem ich wykluczenia

Lp	Referencja	Powód wykluczenia
1	He,S.L., Shen,J., Sun,X.J., Zhu,X.J., Liu,L.M., and Dong,J.C. (2013): Efficacy of <b>capecitabine and oxaliplatin</b> regimen for extrahepatic metastasis of hepatocellular carcinoma following local treatments. <i>World J Gastroenterol.</i> , 19:4552-4558	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
2	Qin,S., Bai,Y., Lim,H.Y., Thongprasert,S., Chao,Y., Fan,J., Yang,T.S., Bhudhisawasdi,V., Kang,W.K., Zhou,Y., Lee,J.H., and Sun,Y. (2013): Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 31:3501-3508	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
3	Rubin,J.A. (2012): Management of recurrent hepatocellular carcinoma in liver transplant recipients: A systematic review. <i>Experimental and Clinical Transplantation</i> , 10:531-543	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
4	Gong,X.-L.Q. (2011): A perspective, open-label, and multi-center phase II study of FOLFOX 4	Brak dostępu do pełnego

	regimen as systemic therapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma. <i>Chinese Journal of New Drugs</i> , 20:1673-1677	tekstu
5	Sanoff,H.K.B. (2011): Phase II study of capecitabine, oxaliplatin, and cetuximab for advanced hepatocellular carcinoma. <i>Gastrointestinal Cancer Research</i> , 4:78-83	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
6	Sun,W.S. (2011): Phase 2 trial of bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin in treatment of advanced hepatocellular carcinoma. <i>Cancer</i> , 117:3187-3192	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
7	Zhang,Q.C. (2011): Combination adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, 5-fluorouracil and leucovorin after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A preliminary open-label study	Niewłaściwa populacja
8	Hao,M.-Z.C. (2009): Comparison of intra-arterial chemotherapy with gemcitabine or floxuridine followed by TACE with oxaliplatin	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia
9	Uhm,J.E., Park,J.O., Lee,J., Park,Y.S., Park,S.H., Yoo,B.C., Paik,S.W., Koh,K.C., Kang,W.K., and Lim,H.Y. (2009): A phase II study of oxaliplatin in combination with doxorubicin as first-line systemic chemotherapy in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. <i>Cancer Chemother.Pharmacol.</i> , 63:929-935	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
10	Asnacios,A.F. (2008): Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) combined with cetuximab in patients with progressive advanced stage hepatocellular carcinoma: Results of a multicenter phase 2 study. <i>Cancer</i> , 112:2733-2739	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
11	Boige,V., Raoul,J.L., Pignon,J.P., Bouche,O., Blanc,J.F., Dahan,L., Jouve,J.L., Dupouy,N., and Ducreux,M. (2007): Multicentre phase II trial of capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in patients with advanced	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
12	Li,S., Niu,Z., Tian,H., Zhang,B., Wang,F., Yi,L.H., and Yu,J. (2007): Treatment of advanced hepatocellular carcinoma with gemcitabine plus oxaliplatin. <i>Hepatogastroenterology</i> , 54:218-223	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
13	Louafi S.Boige (2007): Gemcitabine plus oxaliplatin (GEMOX) in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Results of a phase II study. <i>Cancer</i> , 109:1384-1390	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
14	Zhu,A.X.B. (2006): Phase II study of gemcitabine and oxaliplatin in combination with bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma. <i>Journal of Clinical Oncology</i> , 24:1898-1903	Badanie włączone do przeglądu systematycznego Petrelli 2014
15	Taieb,J., Bonyhay,L., Golli,L., Ducreux,M., Boleslawski,E., Tigaud,J.M., De,B.T., Mansourbakht,T., Delgado,M.A., Hannoun,L., Poynard,T., and Boige,V. (2003): Gemcitabine plus oxaliplatin for patients with advanced hepatocellular carcinoma using two different schedules. <i>Cancer</i> , 98:2664-2670	Badanie I fazy